Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Leitung: Professor Dr. Oeff

MATHEMATISCHE LÖSUNGSMETHODEN VON COMPARTMENTMODELLEN IN DER MEDIZIN MIT KRITISCHEN UND VERGLEICHENDEN BETRACHTUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Johannes Lent
aus Berlin

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
im Klinikum Steglitz
Leitung: Professor Dr. Oeff

MATHEMATISCHE LÖSUNGSMETHODEN VON COMPARTMENTMODELLEN IN DER MEDIZIN MIT KRITISCHEN UND VERGLEICHENDEN BETRACHTUNGEN

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
L e n t, Johannes
aus Berlin

Ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr. med. Karl Oeff

Korreferent: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Günther Fuchs

Promotionsdatum: 11. November 1970

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Inhaltsverzeichnis

Mathematische Lösungsmethoden von Compartmentmodellen in der Medizin mit kritischen und vergleichenden Betrachtungen

1. Einleitung
2. Aufstellung und Testung von Compartmentmodellen
   a) Allgemeines
   b) Ein Beispiel
3. Lösung für ein Zwei-Compartmentmodell mit Hilfe linearer Differentialgleichungen
4. Algebraische Lösung mit linearen Gleichungssystemen
5. Lösung linearer Differentialgleichungssysteme mit der Laplace-Transformation
6. Matrizendarstellung
7. Lösung unter Benutzung von Integralgleichungen
8. Analog - Simulation
9. Gebrauch von Fouriertransformationen zur Auflösung von Multicompartment-Exponentialkurven
10. Auswahl der Methoden, dem Zweck eines Modells entsprechend
11. Zusammenfassung

1. Einleitung

Bei der Untersuchung der Verteilung und des Umsatzes körpereigener oder körperfremder Substanzen, z.B. mit Hilfe radionuklid markierter Stoffe, findet man häufig, daß der Austausch zwischen den einzelnen Körperregionen oder der Umsatz der Verbindungen einer Stoffwechselkette verschieden schnell vor sich geht. Um die Geschwindigkeit der einzelnen Prozesse und die dynamischen Beziehungen der verschiedenen Verteilungsräume bzw. Stoffwechselprozesse ("Compartments") mathematisch analysieren zu können, bedient man sich sogenannter Compartmentmodelle, die mit Hilfe bestimmter mathematischer Verfahren untersucht werden können.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht darin, verschiedene mathematische Lösungsmethoden für die Analyse der Austausch- bzw. Stoffwechselprozesse vorzuführen und sie dann zu diskutieren.

Um solche Beziehungen zwischen den Compartments aufzudecken und sie dann zu formulieren, bedarf es zunächst experimenteller Meßwerte. Jene erhält man durch sog. Tracerexperimente. Als Tracer verwendet man meistens kleine Mengen radioaktiv markierter Atome. Diese führt man in diejenigen chemischen Verbindungen ein, deren Verhalten beim Austausch zwischen den Körperregionen verfolgt werden soll. Die markierten Moleküle bilden daher nur einen kleinen Anteil der Substanzen. Wesentlich ist, daß das Verhalten von markierten zu unmarkierten, chemisch aber gleichen Substanzen bei Reaktionen unverändert bleibt. Das ist gewährleistet, weil markierte und unmarkierte Moleküle derselben Art das gleiche Schicksal im Organismus erleiden. Ihre Verteilung untereinander folgt rein statistischen Gesetzen und kann - große Molekülzahlen und hinreichende Zeit vorausgesetzt - als homogen betrachtet werden. Isotope brauchen natürlich nicht immer radioaktiv zu sein. Aber letztere bieten den Vorteil, durch ihre Strahlung auf dem Wege durch den Organismus indirekt beobachtbar und quantitativ meßbar zu sein.

Die durch Tracer-Experimente erhaltenen Resultate führen dann zu Aufstellung von Compartmentmodellen oder, falls schon allgemeine

Modellvorstellungen vorhanden waren, zur Anpassung des Modells an die Meßdaten.

Der Begriff des Compartments wird allerdings zum Teil viel weiter gefaßt, als anfangs angedeutet. Es muß keine Körperregion sein und nicht einmal ein räumlich begrenzter Bezirk. Häufig ist nur ein durch bestimmte Eigenschaften definierter Bereich gemeint, der sich durch eben diese Merkmale von anderen unterscheidet, wobei räumliche Überschneidungen durchaus möglich sind.

Auch das Wort "Transportrate" kann dem jeweiligen Anwendungszweck entsprechend durch Umbau-, Abbau- oder Metabolisierungsrate ersetzt werden. Schließlich wird ebenfalls der Begriff des Compartmentmodells in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt, weil mitunter der mathematische Lösungsansatz direkt den Meßwerten angepaßt wird, ohne daß ihm eine physiologische Compartmentvorstellung zugrundeliegt. Auch im letzteren Falle spricht man von einem Compartmentmodell, meint damit aber lediglich die mathematische Formulierung der gefundenen Beziehungen. Wir wollen jedoch in den folgenden Kapiteln zwischen einem Modell und den zugehörigen Lösungsgleichungen unterscheiden.

Das Ziel der mathematischen Beschreibungen von Compartmentmodellen kann nun unter Verwendung verschiedener mathematischer Methoden erfolgen. Diese werden sowohl generell für n-Compartmentmodelle abgehandelt als auch an kleineren Beispielen, zum Teil aber auch in Verbindung mit speziellen Meßwerten, demonstriert. Bei der jeweiligen Methode werden ihr hauptsächlicher Anwendungsbereich, die evtl. auftretenden Schwierigkeiten, Fehlermöglichkeiten sowie sonstige Vor- oder Nachteile erwähnt. Ein Vergleich bezüglich der Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden wird durch ihre unterschiedlichen Anwendungsbereiche erschwert.

Aufstellung und Testung von Compartmentmodellen

a) Allgemeines

In diesem Abschnitt soll zunächst noch auf die Aufstellung von Compartmentmodellen mit den zugehörigen mathematischen Ansätzen sowie deren Testung eingegangen werden, bevor im 3. Kapitel die Besprechung der einzelnen Lösungsmethoden erfolgt.

Zunächst wählt man den Typ bzw. die Klasse der verwendbaren Modelle, eine Entscheidung, die häufig schon aufgrund theoretischer Betrachtungen des zu untersuchenden Systems getroffen werden kann. Um sich für ein Modell zu entschließen, ist es notwendig, seine Kompliziertheit zu beachten. Zwei Aspekte tragen dazu bei: einmal die Ordnung des Modells, besonders die Anzahl der zugehörigen unabhängigen Funktionen, die zur Beschreibung des Modells (z.B. Antwort auf einen Stimulus) notwendig sind, zum anderen die Anzahl der Parameter für eine gegebene Ordnung. Bei den in der Medizin verwendeten "linearen" Compartmentmodellen entspricht die Ordnung der Anzahl der Compartments, und die Anzahl der Parameter ist gleich der Anzahl der Verbindungen zwischen den Compartments

Man kann die Ordnung eines Modells nicht auf der Grundlage der Daten allein bestimmen, weil jedes Modell, das mit den Daten vereinbar ist, immer als vereinfachter Fall eines Modells höherer Ordnung angesehen werden kann. Es läßt sich jedoch eine minimale Ordnung angeben, und diese wird gewöhnlich für ein Modell gewählt. Für ein Compartmentmodell bedeutet das die Wahl des Systems mit der kleinsten Compartment-Anzahl, das die geforderten Bedingungen erfüllt. Hat man die Anzahl der Compartments bestimmt, muß als nächstes die Anzahl der Parameter im Modell ermittelt werden. Das kann eindeutig geschehen, wenn die Daten genügend umfassend sind. Auch hier wird man bei unzureichender Datenkenntnis und bei Abwesenheit anderer Kriterien ein Modell mit einer minimalen Anzahl von Verbindungen wählen. Jedoch sind dabei Willkürlichkeiten nicht ausgeschlossen. Mit Hilfe der Ordnung des Modells und der spezifizierten Parameter muß ein Satz von Werten abgeleitet werden, der die experimentellen Daten am besten voraussagen kann.

Schließlich muß entschieden werden, ob das erhaltene Modell mit den Daten übereinstimmt und eindeutig ist. Sind systematische Abweichungen zwischen den beobachteten und den voraus berechneten Werten vorhanden, ist das Modell unbrauchbar. Weisen die kalkulierten Werte des Parameter große Unsicher-

heiten auf, ist das Modell nicht eindeutig oder schlecht begründet. Dieses bedeutet,wiederum, daß viele Lösungsmöglichkeiten abgeleitet werden können, die ebensogut oder beinahe so gut eine Anpassung ergeben. Natürlich wird ein Modell, wenn eine Anpassung gut ist und die Werte der Parameter mit hinreichender Genauigkeit bestimmt werden können, als eindeutig und akzeptabel betrachtet.

Diese Betrachtungen geben nur einen allgemeinen Überblick über die notwendigen Arbeitsgänge, die zur Aufstellung eines Modells gehören. Dabei wird deutlich, daß einige Schritte nur qualitativ oder sogar intuitiv durchzuführen sind und sich keiner formalen Untersuchung unterziehen lassen. Jedoch ist es nicht Aufgabe dieser Arbeit, hierauf näher einzugehen.

b) Ein Beispiel

Zur Verdeutlichung des Gesagten sei jedoch noch als Beispiel für die Aufstellung und Verfeinerung eines Compartmentmodelles aufgrund physiologischer Erkenntnisse das Plasmaalbumin-System dargestellt. Auf mathematische Lösungsmethoden soll an dieser Stelle noch nicht eingegangen werden. Zur Untersuchung kann man Albumin verwenden, das mit J^{131} oder C^{14} markiert wurde. Damit lassen sich der Albumin-"pool" im Plasma und im interstitiellen Raum bestimmen bzw. der Hin- und Rückfluß zwischen beiden, ferner die Katabolismus- und die Syntheserate, die im Gleichgewicht einander entsprechen. Auch markierte Aminosäuren wurden zur Bestimmung der Eiweißsyntheserate in der Leber benutzt.

Kurz zusammengefaßt,liegen der Aufstellung des Modells folgende Kenntnisse zugrunde:

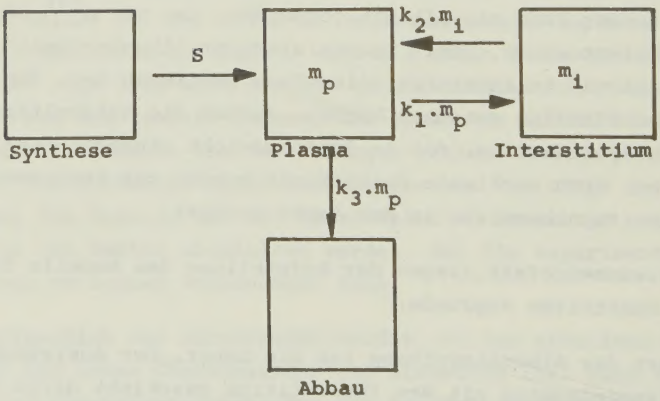
Hauptort der Albuminsynthese ist die Leber. Der Austausch des Plasmaalbumins mit dem Interstitium geschieht durch das Kapillarendothel. Im Gewebe sammelt sich die Lymphe in Lymphkapillaren und gelangt durch die Lymphgänge wieder ins Blut. Die ungleiche Verteilung besonders der Albumine zwi-

schen Plasma und extravasalem Raum bewirkt die Differenz der kolloidosmotischen Drucke. Der Albuminabbau geschieht z.T. in der Leber (15%), daneben auch im Gastrointestinaltrakt sowohl intra- als auch extrazellulär.

Ein gesunder, 70 kg schwerer Mann hat etwa 120 g Plasmaalbumin, wovon täglich 12 g abgebaut bzw. synthetisiert werden. Vom Plasma ins Interstitium und umgekehrt strömen täglich 156 g. Somit erhalten wir:

Gesamtalbumin im Plasma:	$m_p = 120$ g
Gesamtalbumin im Interstitium:	$m_i = 156$ g
Abbaurate:	$k_3 \cdot m_p \Rightarrow k_3 = 0{,}1$/Tag
Kapillare Durchtrittsrate:	$k_1 \cdot m_p \Rightarrow k_1 = 1{,}3$/Tag
Lymphatische Rückkehrrate:	$k_2 \cdot m_i \Rightarrow k_2 = 1{,}0$/Tag
Syntheserate:	$S = 12$g/Tag

Einfaches Modell



Man erhält entsprechend obiger Skizze den Ansatz:

1) $$\frac{dm_p}{dt} = S + k_2 \cdot m_i - (k_1 \cdot m_p + k_3 \cdot m_p)$$

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 \cdot m_p - k_2 \cdot m_i$$

Im stationären Zustand gilt:

$$\frac{dm_p}{dt} = \frac{dm_i}{dt} = 0$$

$$\Rightarrow \quad k_1 \cdot m_p = k_2 \cdot m_i \quad \text{und} \quad S = k_3 \cdot m_p$$

Bei nicht stationären Zuständen, wie sie im Falle von Erkrankungen, z.B. einem nephrotischen Syndrom, auftreten, muß ein Störglied zu Formel 1) hinzugefügt werden, das z.B. einen Verlust an Albumin, V = 14 g/Tag, angibt:

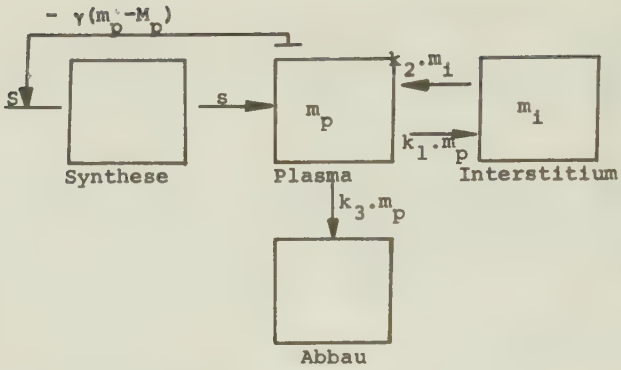
$$\frac{dm_p}{dt} = S + k_2 \cdot m_i - (k_1 + k_3) \cdot m_p - V$$

2)

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 \cdot m_p - k_2 \cdot m_i$$

Wenn S und V konstant bleiben, tritt Albuminerschöpfung ein. Bleibt aber der Stoffwechsel des Patienten im stationären Zustand, kann die Syntheserate im Gegensatz zu 1) nicht konstant bleiben. Es tritt eine Rückkopplungsregulation der Leberalbuminsyntheserate ein. Der Stimulus ist die Erniedrigung des Plasmaalbumins. Die Synthesesteigerung wird durch Leberzellvermehrung und gesteigerte Produktion der Einzelzelle erreicht. x)

x) Die in diesem Kapitel aufgeführten Meßwerte und Modellvorstellungen stammen im wesentlichen von McFarlane, A.S.; Franks, J.J.; Reeve, E.B.



M_p = normaler, konstanter Sollwert

m_p = z.Z. vorhandene Plasmaalbuminmenge

Ansatz:

$$\frac{dm_p}{dt} = S - \gamma (m_p - M_p) + k_2 . m_i - (k_1 + k_3) . m_p$$

3)

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 . m_p - k_2 . m_i$$

etwa mit $\gamma = 0{,}2/\text{Tag}$; $M_p = 120$ g, $S = 0{,}1\ M_p/\text{Tag}$,

m_p und m_i sind Veränderliche.

Wird eine Plasmainfusion vorgenommen, so führt eine gesteigerte Albuminzufuhr zu gesteigerter Katabolisierung, so daß der Plasmaeiweißspiegel nur gering angehoben bleibt.

Ansatz ohne Rückkopplungsmechanismus (bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit):

$$\frac{dm_p}{dt} = S + I + k_2 . m_i - (k_1 + k_3)\ m_p$$

4)

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 . m_p - k_2 . m_i$$

$I = 0{,}25\ M_p/\text{Tag}$

$M_p = 149$ g $= m_p$ (t=0)

M_i = Gleichgewichtswert von $m_i = 194$ g (t=0)

Die Lösung dieser Gleichung ergibt einen Anstieg von
$m_{pmax} = 3{,}5 \cdot M_p$

Nach 16 Tagen theoretisch: $m_p = 2{,}2\ M_p$

experimentell: $m_p = 1{,}5\ M_p$

Das System ist also ungenau.

Verbesserung:

$$\frac{dm_p}{dt} = S + I - \gamma(m_p - M_p) + k_2 \cdot m_i - (k_1 + k_3) \cdot m_p$$

5)

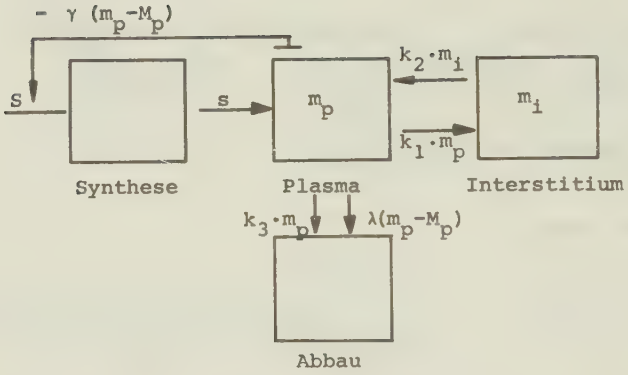
$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 \cdot m_p - k_2 \cdot m_i \quad (\gamma = 0{,}2/\text{Tag})$$

$$\gamma(m_p - M_p) \leq S$$

Hier ist $m_{pmax} = 2{,}5\ M_p$ und

$$m_{p/10\ \text{Tage}} = 1{,}7\ M_p$$

Dieses Ergebnis ist bereits besser, aber noch nicht gut. Ziehen wir jetzt noch zusätzlich einen ansteigenden Albuminverlust durch Katabolisierung in Betracht, so wird:



6) $$\frac{dm_p}{dt} = S + I - (\gamma + \lambda)(m_p - M_p) + k_2 \cdot m_i - (k_1 + k_3) \cdot m_p$$

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 \cdot m_p - k_2 \cdot m_i \qquad \text{(für } m_p < M_p \text{ ist das Zusatzglied=0)}$$

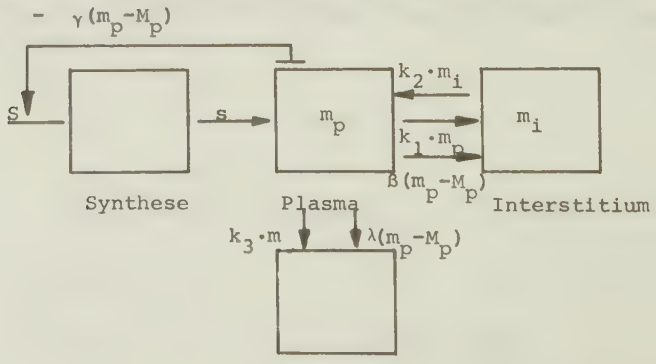
$$\lambda = 0{,}2/\text{Tag}$$

Ergebnis:

$$m_p = (1{,}5 - 0{,}44 \cdot e^{-0{,}19t} - 0{,}06 \cdot e^{-2{,}6t}) \cdot M_p$$

$$\Rightarrow \quad m_p = 1{,}47 \cdot M_p \text{ (nach 16 Tagen)}$$

Soweit gute Übereinstimmung mit der Praxis; aber die Halbwertszeit nach Abbruch der Albumininfusion ergibt sich zu 3,5 Tagen statt zu 6 Tagen: schlechte Anpassung. Letzte Modellverbesserung:



Für $m_p > M_p$:

7) $$\frac{dm_p}{dt} = S + I - (\gamma + \lambda + \beta)(m_p - M_p) + k_2 \cdot m_i - (k_1 + k_2) \cdot m_p$$

$$\frac{dm_i}{dt} = k_1 \cdot m_p - k_2 \cdot m_i + \beta(m_p - M_p)$$

Ergebnis:

$$m_p = (1{,}5 - 0{,}415 \cdot e^{-0{,}117t} - 0{,}049 \cdot e^{-4{,}28t}) \cdot M_p$$

$m_p = 1{,}5\ M_p$ für das Plasmaalbumin bei konstanter Infusion und im Gleichgewicht

und

$m_i = 2{,}75\ M_p = 1{,}83\ M_i$ für interstitielles Albumin,

aber diese Werte werden erst nach etwa 40 tägiger Infusion erreicht.

Nach 16 Tagen:

$m_p = 1{,}43\ M_p$

$m_i = 2{,}5\ M_p$

Rückkehr: Halbwertzeit: 5,9 Tage.
Ganz gute Übereinstimmung mit der Praxis (dort 6 Tage nach Eckhardt)
Die Ergebnisse wurden unter der Voraussetzung, daß der Fluß proportional zur Konzentration ist, abgeleitet.

In den folgenden Kapiteln wird trotz der engen Verknüpfung zwischen einem physiologischen Compartmentmodell und den angepaßten Berechnungsmethoden, der Aufgabe der vorliegenden Arbeit entsprechend, scharf zwischen beiden unterschieden.

3. Lösung für ein Zwei-Compartmentmodell mit Hilfe linearer Differentialgleichungen

Als einfaches Beispiel werde zunächst ein Zwei-Compartmentsystem behandelt. Es sei abgeschlossen, die Tracersumme in beiden Compartments also konstant. Man kann beide Räume getrennt markieren und betrachten, es läßt sich aber auch ein Compartment markieren, wobei dann die zunehmende Verdünnung in ihm (Differenz von Zu- und Abstrom) beobachtet werden muß. Im stationären Zustand ist nur eine Austauschquote zu berücksichtigen.

Definitionen:

m = Gesamtmenge der beobachteten Substanz

m_1, m_2 = Gesamtmengen in Raum 1 und 2

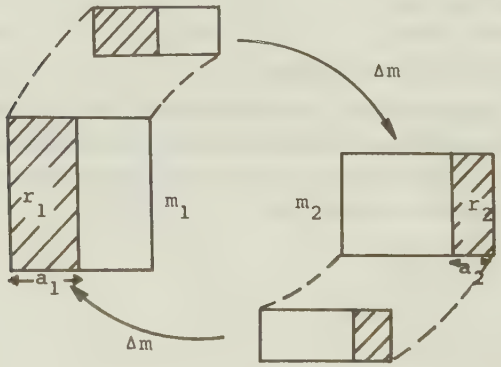
Δm = Austauschrate zwischen den Räumen $\left[\frac{\text{mMol}}{\text{sec}}\right]$ usw.

r_1, r_2 = Tracermengen in Raum 1 und 2

a_1, a_2 = Spezifische Aktivitäten = $\frac{r}{m} = \frac{\text{Menge aller Tracermoleküle}}{\text{Menge aller entsprechender Moleküle}}$

(Andere Definitionen der spezifischen Aktivitäten, die sich z.B. auf die Strahlungsintensität beziehen $\left[\frac{\mu\ \text{Curie}}{\text{Mol}}\right]$, würden im Fall chemischer Umwandlungen, wenn also kein reiner Austausch stattfindet, nicht zu ihrer Angleichung am Versuchsende führen.)

$a(0)$ = Spezifische Aktivität zur Zeit $t = 0$ im Raum 1



Es gilt $r_1 = a_1 m_1$ und $r_2 = a_2 m_2$, und wenn m_1 und m_2 konstant sind, erhalten wir:

8) $$\frac{dr_1}{dt} = m_1 \cdot \frac{da_1}{dt} \quad ; \quad \frac{dr_2}{dt} = m_2 \cdot \frac{da_2}{dt}$$

9) $$\frac{dr_1}{dt} = \Delta m \cdot (a_2 - a_1) \quad ; \quad \frac{dr_2}{dt} = \Delta m \cdot (a_1 - a_2)$$

Substitution: $$\frac{da_1}{dt} - \frac{da_2}{dt} = \frac{d\Delta_{12}}{dt} = - \Delta m \cdot \left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right) \cdot \Delta_{12}$$

Da sich a_1 immer a_2 mehr nähert, geht Δ_{12} gegen Null. Ist zu Beginn die ganze Aktivität in Raum 1, dessen spezifische Aktivität $a(0)$ ist, dann ist $\Delta_{12}(0) = a(0)$

Integration mit Anfangsbedingung ergibt:

10) $$\Delta_{12} = (a_1 - a_2) = a(0) \cdot e^{- \Delta m \left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right) . t}$$

Da ferner die totale Aktivität im System konstant ist, gilt:

$m_1 . a_1 + m_2 . a_2 = m_1 . a(0)$ und man erhält mit obiger Gleichung:

$$a_1 = \frac{a(0)}{m} \left(m_1 + m_2 \cdot e^{- \frac{m . \Delta m . t}{m_1 . m_2}} \right)$$

$$a_2 = \frac{a(0) \cdot m_1}{m} \left(1 - e^{- \frac{m . \Delta m . t}{m_1 . m_2}} \right)$$

Rechnung:

$$a_2 = \frac{m_1 \cdot a(0) - m_1 a_1}{m_2} \qquad \text{und}$$

$$a_1 - \frac{m_1 \cdot a(0) - m_1 . a_1}{m_2} = a(0) \cdot e^{\frac{m . \Delta m . t}{m_1 . m_2}}$$

$$m_2 . a_1 - m_1 . a(0) + m_1 . a_1 = m_2 . a(0) . e^{- \frac{m . \Delta m . t}{m_1 . m_2}}$$

$$a_1 . (m_1 + m_2) = m_1 . a(0) + m_2 \, a(0) . e^{- \frac{m . \Delta m . t}{m_1 . m_2}}$$

$$11.)\quad a_1 = \frac{a(0)}{m} \cdot \left(m_1 + m_2 \cdot e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}} \right)$$

Ebenso:

$$a_1 = \frac{m_1 \cdot a(0) - m_2 \cdot a_2}{m_1}$$

und

$$\frac{m_1 \cdot a(0) - m_2 \cdot a_2}{m_1} - a_2 = a(0) \cdot e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}}$$

$$a(0) - \frac{m_2}{m_1} \cdot a_2 - a_2 = a(0) \cdot e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}}$$

$$a_2 \left(1 + \frac{m_2}{m_1} \right) = a(0) \cdot \left(1 - e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}} \right)$$

$$a_2 \cdot \frac{m}{m_1} = a(0) \cdot \left(1 - e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}} \right)$$

$$12.)\quad a_2 = a(0) \cdot \frac{m_1}{m} \left(1 - e^{-\frac{m \cdot \Delta m \cdot t}{m_1 \cdot m_2}} \right)$$

Compartment 1 kann etwa aus K^{42} markierten Erythrozyten bestehen und Compartment 2 das Plasma darstellen.

Für $m_2 \rightarrow \infty$ entsteht aus obigem geschlossenen Zwei-Raum-System ein offenes Ein-Raum-System. Mit $a_2 \rightarrow 0$ und $\frac{1}{m_2} \rightarrow 0$ folgt aus obiger Gleichung für a_1:

$$13.)\quad a_1 = a(0) \cdot e^{-\frac{\Delta m \cdot t}{m_1}}$$

Es erweist sich als günstig, manche Systeme als offene, manche als geschlossene zu betrachten. Z.B. bildet Körperwasser ein offenes oder zwei geschlossene Systeme, beim letzten mit Berücksichtigung der Umgebung.

Erstes Ziel der kinetischen Tracer-Experimente in Compartment-Systemen ist, Transportraten zu erhalten.

Aus $m_1 \cdot \frac{da_1}{dt} = \Delta m \cdot (a_2 - a_1)$ (Gleichungen 8 und 9) folgt:

$$14.) \qquad \Delta m = \frac{m_1 \cdot \frac{da_1}{dt}}{a_2 - a_1}$$

Diese Gleichung gilt auch bei variablem Δm. Theoretisch genügt es, die übrigen Meßgrößen zu einer bestimmten Zeit zu ermitteln, um Δm zu berechnen. (Auf kurzzeitige Einführung des markierten Materials ohne Störung der Umgebung ist dabei zu achten.) In der Praxis ist jedoch mit dem Fortgang der Zeit und der Annäherung der a-Werte eine zunehmende Genauigkeit nötig. Will man die spezifische Aktivität zu Anfang durch mehrere Meßwerte genauer bestimmen, so haben sie sich inzwischen schon verändert. Wenn man jedoch ein bestimmtes Modell zur Kontrolle der Meßwerte heranziehen kann, so lassen sich Ungenauigkeiten weitgehend eliminieren. Meistens kommen dann allerdings viele Modelle zur Deutung in Frage.

Ist Δm konstant und gilt obige Beziehung, so kann man zur Erzielung einer möglichst hohen Genauigkeit Kurven für $a_1(t)$ und $a_2(t)$ zeichnen. Hierzu benutzt man gebräuchlicherweise die logarithmierte Beziehung (10):

$$15.) \quad \log(a_1 - a_2) = \log a(0) - \Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right) \cdot t$$

die linear in t ist. $a_1 - a_2 = f(t)$ ergibt auf halblogarithmischem Papier eine Gerade mit dem Anstieg

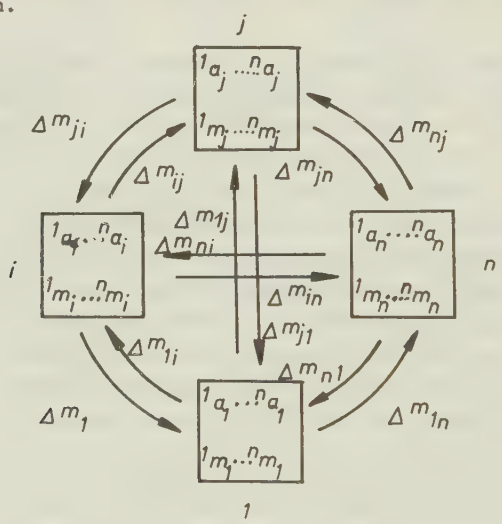
$$\frac{m \cdot \Delta m}{m_1 \cdot m_2}$$

Für die Halbwertszeit erhalten wir:

$$\Delta m = \frac{0{,}693 \cdot m_1 \cdot m_2}{t_{\frac{1}{2}} \cdot m}$$

4. Algebraische Lösung mit linearen Gleichungssystemen

Wir verallgemeinern jetzt auf mehrere Räume, wobei ein Raum physikalisch (Blut im Gefäßsystem), chemisch (CO_3^{--} Ionen in CO_2-Lösung) oder auch anders definiert sein kann. Praktisch ist zu beachten, da der Erfolg von Compartmentanalysen mit der Zahl der Compartments abnimmt, weshalb man von der Möglichkeit Gebrauch macht, Compartmen zu vereinigen.



Definitionen: ${}^p m_j$ = Inhalt des j. Compartments von der Sorte p.

Die spezifische Aktivität im j. Compartment $a_j = \frac{r_j}{m_j}$

wird häufig in "Anzahl pro Minute und pro Millimol von m" angegeben.

$\frac{a_j}{a_j(0)}$ = relative spezifische Aktivität

Δm_{ij} = Transportmenge von Compartment i nach Compartment j. m sei das Maximum von i und n dasjenige von j: dann gilt für n Compartments mit m Verbindungen:

$$16) \quad \frac{dm_j}{dt} = \sum_{i=1}^{i=m} \Delta m_{ij} - \sum_{i=1}^{i=m} \Delta m_{ji} \qquad \text{für alle i, j}$$

i = j wird nicht besonders vermerkt, der Fall i = j wäre bedeutungslos.

Von diesen n Gleichungen sind wegen $\sum_{j=1}^{j=n} \frac{dm_j}{dt} = 0$ (geschlossenes System) nur n-1 linear unabhängig. Hierzu kommen die weiteren Gleichungen:

$$17) \quad \frac{dr_j}{dt} = \sum_{i=1}^{i=m} \left(\Delta m_{ij} \cdot a_i - \Delta m_{ji} \cdot a_j \right)$$

wovon ebenfalls, wegen $\sum \frac{dr_j}{dt} = 0$ nur n-1 Gleichungen linear unabhängig sind.

Wir haben also nur 2(n-1) Gleichungen zur Bestimmung der maximal n(n-1) Δm_{ij}. Es werden also noch n-2 weitere Gleichungssysteme von je n-1 Gleichungen benötigt. Man erhält sie entweder durch unterschiedliche Anfangsverteilung der Markierungssubstanz, so daß die Werte von a verschieden werden, oder durch gleichzeitige Benutzung vieler Tracer. Es sei z. B. die spezifische Aktivität im Raum j während des p. Experiments: $^{p}a_j$

$$18) \quad \frac{d\left({}^{p}r_j\right)}{dt} = \sum_{i \neq j} \Delta m_{ij} \cdot {}^{p}a_i - {}^{p}a_j \cdot \sum_{i \neq j} \Delta m_{ji}$$

für n-1 Werte von p. Mit den Gleichungen 16) zusammen hat man die notwendige Anzahl von Gleichungen. Man kann auch statt der Gleichungen 16) einen Wert mehr für p wählen.

Für n = 3 erhält man, praktisch geordnet, folgendes Gleichungssystem (19):

$$\frac{d\left({}^{1}r_{1}\right)}{dt} = -{}^{1}a_{1}\,\Delta m_{13} + {}^{1}a_{2}\,\Delta m_{21} + {}^{1}a_{3}\,\Delta m_{31} - {}^{1}a_{1}\,\Delta m_{12} + 0 + 0$$

$$\frac{d\left({}^{2}r_{1}\right)}{dt} = -{}^{2}a_{1}\,\Delta m_{13} + {}^{2}a_{2}\,\Delta m_{21} + {}^{2}a_{3}\,\Delta m_{31} - {}^{2}a_{1}\,\Delta m_{12} + 0 + 0$$

$$\frac{d\left({}^{3}r_{1}\right)}{dt} = -{}^{3}a_{1}\,\Delta m_{13} + {}^{3}a_{2}\,\Delta m_{21} + {}^{3}a_{3}\,\Delta m_{31} - {}^{3}a_{1}\,\Delta m_{12} + 0 + 0$$

$$\frac{d\left({}^{1}r_{2}\right)}{dt} = 0 - {}^{1}a_{2}\,\Delta m_{21} + 0 + {}^{1}a_{1}\,\Delta m_{12} - {}^{1}a_{2}\,\Delta m_{23} + {}^{1}a_{3}\,\Delta m_{32}$$

$$\frac{d\left({}^{2}r_{2}\right)}{dt} = 0 - {}^{2}a_{2}\,\Delta m_{21} + 0 + {}^{2}a_{1}\,\Delta m_{12} - {}^{2}a_{2}\,\Delta m_{23} + {}^{2}a_{3}\,\Delta m_{32}$$

$$\frac{d\left({}^{3}r_{2}\right)}{dt} = 0 - {}^{3}a_{2}\,\Delta m_{21} + 0 + {}^{3}a_{1}\,\Delta m_{12} - {}^{3}a_{2}\,\Delta m_{23} + {}^{2}a_{3}\,\Delta m_{32}$$

Für die Hauptdeterminante D ergibt sich:

$$D = \begin{vmatrix} -{}^{1}a_{1} + {}^{1}a_{2} + {}^{1}a_{3} - {}^{1}a_{1} + 0 + 0 \\ -{}^{2}a_{1} + {}^{2}a_{2} + {}^{2}a_{3} - {}^{2}a_{1} + 0 + 0 \\ -{}^{3}a_{1} + {}^{3}a_{2} + {}^{3}a_{3} - {}^{3}a_{1} + 0 + 0 \\ 0 - {}^{1}a_{2} + 0 + {}^{1}a_{1} - {}^{1}a_{2} + {}^{1}a_{3} \\ 0 - {}^{2}a_{2} + 0 + {}^{2}a_{1} - {}^{2}a_{2} + {}^{2}a_{3} \\ 0 - {}^{3}a_{2} + 0 + {}^{3}a_{1} - {}^{3}a_{2} + {}^{3}a_{3} \end{vmatrix}$$

$$D = \begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}^2 \qquad \text{und}$$

$$\Delta m_{21} = \frac{1}{D} \cdot \begin{vmatrix} {}^1a_1 & \frac{d\left({}^1r_1\right)}{dt} & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & \frac{d\left({}^2r_1\right)}{dt} & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & \frac{d\left({}^3r_1\right)}{dt} & {}^3a_3 \end{vmatrix} \cdot \begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}$$

und gekürzt

$$20)\ \Delta m_{21} = \frac{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & \frac{d\left({}^1r_1\right)}{dt} & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & \frac{d\left({}^2r_1\right)}{dt} & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & \frac{d\left({}^3r_1\right)}{dt} & {}^3a_3 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}}$$

entsprechend:

$$\Delta m_{31} = \frac{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & \frac{d({}^1r_1)}{dt} \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & \frac{d({}^2r_1)}{dt} \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & \frac{d({}^3r_1)}{dt} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}}; \quad \Delta m_{13} = \frac{\begin{vmatrix} \frac{d({}^1r_3)}{dt} & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ \frac{d({}^2r_3)}{dt} & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ \frac{d({}^3r_3)}{dt} & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & {}^1a_2 & {}^1a_3 \\ {}^2a_1 & {}^2a_2 & {}^2a_3 \\ {}^3a_1 & {}^3a_2 & {}^3a_3 \end{vmatrix}} \quad \text{usw.}$$

Allgemein:

$$21) \quad \frac{d({}^pr_j)}{dt} = {}^pa_1 \cdot \Delta m_{1j} + \ldots + {}^pa_{j-1}\Delta m_{j-1,j} - \sum_1^n{}_i \; {}^pa_j \Delta m_{ji} + {}^pa_{j+1}\Delta m_{j+1,j} + \ldots + {}^pa_n \Delta m_{nj}$$

und

$$22) \quad \Delta m_{ki} = \frac{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & \ldots & {}^1a_{k-1} & \frac{d({}^1r_i)}{dt} & {}^1a_{k+1} & \ldots & {}^1a_n \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ {}^na_1 & \ldots & {}^na_{k-1} & \frac{d({}^nr_i)}{dt} & {}^na_{k+1} & \ldots & {}^na_n \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} {}^1a_1 & \ldots & {}^1a_n \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ {}^na_1 & \ldots & {}^na_n \end{vmatrix}}$$

Um zu zeigen, daß im "Ein Experiment Fall" das n. Isotop nicht bestimmt zu werden braucht, betrachten wir die Beziehungen:

$$ {}^{p}A_i = {}^{p}C \cdot {}^{p}a_i \quad \text{und} \quad \frac{d\left({}^{p}m_i\right)}{dt} = {}^{p}C \cdot \frac{d\left({}^{p}r_i\right)}{dt} , $$

wobei ${}^{p}A_i$ die Verhältnismenge des p. Tracers im i. Compartment bedeutet und ${}^{p}C$ eine durch das Zählinstrument bedingte Konstante. Ferner ist:

$$ \sum_{p} {}^{p}m_i = m_i \quad \text{und} \sum_{p} \frac{d\left({}^{p}m_i\right)}{dt} = \frac{dm_i}{dt} = \sum_{p} {}^{p}C \cdot \frac{d\left({}^{p}r_i\right)}{dt} $$

Entsprechend: $\sum_{p} {}^{p}A_i = \sum_{p} {}^{p}C \; {}^{p}a_i = 1$

Im Fall radioaktiver Isotope sind alle C's klein, bis auf das letzte, zu keinem radioaktiven Isotop gehörige. Wir multiplizieren jede Reihe der Determinanten jeweils mit ${}^{1}C$, ${}^{2}C$, ... und addieren sie zur letzten.

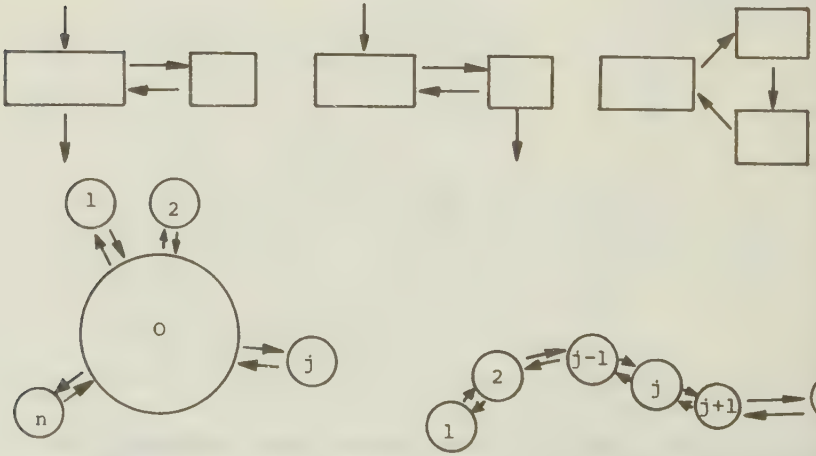
So erhalten wir:

$$ 23)\quad \Delta m_{ki} = \frac{\begin{vmatrix} {}^{1}a_1 \; \dots \; {}^{1}a_{k-1} & \frac{d\left({}^{1}r_i\right)}{dt} & {}^{1}a_{k+1} \; \dots \; {}^{1}a_n \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 \; \dots \; 1 & \frac{dm_i}{dt} & 1 \; \dots \; 1 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} {}^{1}a_1 & \dots & {}^{1}a_n \\ \dots & \dots & \dots \\ 1 & \dots & 1 \end{vmatrix}} $$

Somit sind die notwendigen und hinreichenden Bedingungen zur Bestimmung der Δm_{ki}:

1. Bestimmung der spezifischen Aktivitäten von n-1 Tracers in allen Compartments
2. Bestimmung der Austauschmenge der Aktivitäten von n-1 Tracers in dem betrachteten Compartment
3. Bestimmung der Gesamtaustauschmenge in dem betreffenden Compartment

Zu Beginn eines Experiments kann man Mengen markierter Substanz in unmarkierten Compartments vernachlässigen. Ferner läßt sich die aus einem markierten Compartment in ein unmarkiertes strömende Menge direkt messen, ebenso die Gesamtabstrommenge, die gleich der Summe der zuströmenden ist (geschlossenes System und stationärer Zustand vorausgesetzt). So läßt sich jedes Δm_{ki} mit besonders guter Genauigkeit einzeln bestimmen. Im Verlauf der Zeit werden jedoch allmählich alle spezifischen Aktivitäten einander gleich (Entropiezunahme), so daß keine Δm_{ki} mehr berechnet werden können.
Einschränkende Bedingungen bezüglich der Compartmentverbindungen führen zur Reduktion der Zahl der notwendigen Gleichungen. Einige Compartmentanordnungen sind hier skizziert:



Mammillary-System

Catenary-System

Besondere Bedeutung haben das Mammillary- und das Catenary-System. In beiden Fällen besteht ein Austausch nur zwischen direkt benachbarten Compartments, und es sind jeweils nur 2(n-1) Transportmengen zu bestimmen.

Im Mammillary-System gilt für das j. (äußere) Compartment:

$$a_o \cdot \Delta m_{oj} - a_j \cdot \Delta m_{jo} = \frac{dr_j}{dt}$$

24)

$$\Delta m_{oj} - \Delta m_{jo} = \frac{dm_j}{dt}$$

und mit

$$\frac{dr_j}{dt} = \frac{d(a_j \cdot m_j)}{dt} = a_j \cdot \frac{dm_j}{dt} + m_j \cdot \frac{da_j}{dt}$$

erhält man:

$$\Delta m_{oj} = \left[m_j \quad \frac{da_j}{dt} \right] (a_o - a_j)^{-1}$$

25)

$$\Delta m_{jo} = \Delta m_{oj} - \frac{dm_j}{dt}$$

Im Catenary-System betrachten wir Raum j , welcher mit Raum j+1 kommuniziert.

Es ist:

26) $$a_j \, \Delta m_{j,j+1} - a_{j+1} \, \Delta m_{j+1,j} = \sum_{j+1}^{n} \frac{dr_i}{dt}$$ ebenso:

$$\Delta m_{j,j+1} - \Delta m_{j+1,j} = \sum_{j+1}^{n} \frac{dm_i}{dt}$$

daraus:

$$\Delta m_{j,j+1} = \frac{a_{j+1} \sum_{j+1}^{n} \frac{dm_i}{dt} - \sum_{j+1}^{n} \frac{dr_i}{dt}}{a_{j+1} - a_j}$$

27)

$$\Delta m_{j+1,j} = \frac{a_j \sum_{j+1}^{n} \frac{dm_i}{dt} - \sum_{j+1}^{n} \frac{dr_i}{dt}}{a_{j+1} - a_j}$$

Der Ausdruck $\sum_{j+1}^{n} \frac{dr_i}{dt}$ repräsentiert den Fluß der Aktivität. Dieser kann unter günstigen Bedingungen beim Durchgang durch die Grenze ohne Eintritt in die Compartments jenseits j+1 bestimmt werden.

5. Lösung linearer Differentialgleichungssysteme mit Hilfe der Laplace-Transformation

Es ist günstig, daß das Verhalten von Tracern in stationären Multicompartment-Systemen durch Systeme von linearen differentialgleichungen 1. Ordnung mit konstanten Koeffizienten formuliert werden kann. Hierbei erweist sich der Gebrauch der Laplace-Transformation als besonders vorteilhaft.

Definition: 28) $L\left[f(t)\right] = \int_0^\infty e^{-s.t} \, . \, f(t)dt = F(s)$

und $L^{-1}\left[F(s)\right] = f(t)$ (Umkehrung)

Es seien noch einige im folgenden benutzte Beziehungen angeführt:

a) Wenn $L\left[f_1(t)\right] = F_1(s)$ und $L\left[f_2(t)\right] = F_2(s)$

dann gilt: $L\left[f_1(t) + f_2(t)\right] = F_1(s) + F_2(s)$

b) Wenn k = konstant: $L\left[k.f(t)\right] = k.L\left[f(t)\right] = k \, . \, F(s)$

c) $L\left[f(\frac{t}{a})\right] = a \, . \, F(a.s)$

d) $L\left[\frac{df}{dt}\right] = s \, . \, F(s) - f(0)^+$

wo $f(0)^+$ der rechtsseitige Wert von $f(t)$ an der Stelle $t = 0$ ist.

e) $\lim_{t \to \infty} f(t) = \lim_{s \to 0} F(s)$

f) $L\left[\int_0^t f(t)dt\right] = \frac{F(s)}{s}$

g) $L\left[e^{-\gamma t}\right] = \frac{1}{s+\gamma}$

Als Einführungsbeispiel berechnen wir zunächst noch einmal das Zwei-Compartmentsystem:

$$\frac{d\Delta_{12}}{dt} = -\Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right) . \Delta_{12} \qquad \text{(Gleichung 9)}$$

wobei $L(\Delta_{12}) = D_{12}(s)$ und $\Delta_{12}(0) = a(0)$ sei.

$$L\left(\frac{d\Delta_{12}}{dt}\right) = s.D_{12}(s) - a(0) = L\left[-\Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right).\ \Delta_{12}\right] = -\Delta m\left(\frac{1}{m_1}+\frac{1}{m_2}\right).\ D_{12}(s)$$

Nach D aufgelöst, erhalten wir:

$$D_{12}(s)\left[s + \Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right)\right] = a(0);\ D_{12}(s) = \frac{a(0)}{s + \Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right)}$$

Um das korrespondierende $\Delta_{12}(t)$ zu finden, benutzen wir die Beziehung g) und kommen zu:

$$L^{-1}\left[D_{12}(s)\right] = \Delta_{12} = a(0)\ .\ e^{-\Delta m\left(\frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2}\right).\ t} \qquad \text{(Gleichung 10)}$$

(siehe früher!)

Es folgen allgemeine kinetische Gleichungen für ein geschlossenes Multicompartment-System:

$$\frac{dr_j}{dt} = \frac{d(a_j m_j)}{dt} = \sum_i (\Delta m_{ij} a_i - \Delta m_{ji} a_j) \qquad \text{(Gleichung 17)}$$

$$\frac{dm_j}{dt} = \sum_i (\Delta m_{ij} - \Delta m_{ji}) \qquad \text{(Gleichung 16)}$$

Einsetzen von $\frac{d(a_j \cdot m_j)}{dt} = a_j \cdot \frac{dm_j}{dt} + m_j \cdot \frac{da_j}{dt}$

und Multiplikation der zweiten Gleichung mit a_j ergibt nach Subtraktion der zweiten Gleichung von der ersten und nach Division durch m_j:

29) $$\frac{da_j}{dt} = \sum_i \frac{\Delta m_{ij}}{m_j} (a_i - a_j)$$

Diese wichtige Beziehung ist auch für nichtstationäre Zustände gültig. Die Lösungen sind durch die Anfangsbedingungen bestimmt und hängen von den a's und den $\frac{\Delta m}{m}$'s ab.

Zum Schluß sind alle a's einander gleich:

$$a_j\ (\infty) = \frac{\sum_{j=1}^{n} a_j(0) \cdot m_j(0)}{m}$$

Obige Gleichung ist z.Z. praktisch nur lösbar, wenn die Quotienten $\frac{\Delta m}{m}$ alle konstant sind. Mit α_j für $L(a_j)$ erhalten wir nach Beziehung d):

30) $$L\left[\frac{da_j}{dt}\right] = s\alpha_j - a_j(0) = \sum_i \frac{\Delta m_{ij}}{m_j} \cdot (\alpha_i - \alpha_j) \quad \text{oder:}$$

$$-\sum_i \left(\frac{\Delta m_{ij}}{m_j} \cdot \alpha_i\right) + \left(s + \sum_i \frac{\Delta m_{ij}}{m_j}\right)\alpha_j = a_j(0)$$

Hier kann man die Lösungen in Determinantenform erhalten und die α's mit Hilfe von Transformationstabellen"umkehren". Die Ergebnisse der Inversion werden lineare Summen einer Serie von Exponentialfaktoren, multipliziert mit Konstanten, sein (siehe unten!). Wir wollen jetzt zur Behandlung spezieller Compartmentssysteme übergehen.

Das Mammillary-System

Wir könnten die letzte Gleichung spezialisieren, aber es ist instruktiver, mit den entsprechenden Differentialgleichungen zu beginnen.

Voraussetzung: Stationäres System, also: $\Delta m_{oj} = \Delta m_{jo} = \Delta m_j$

(O = Index des zentralen Compartments), so daß gilt:

31) $$\frac{da_o}{dt} = \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o}\left(a_j - a_o\right); \quad \frac{da_j}{dt} = \frac{\Delta m_j}{m_j}\left(a_o - a_j\right)$$

Mit der Laplace-Transformation erhalten wir:

$$s \cdot \alpha_o - a_o(0) = \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o} (\alpha_j - \alpha_o)$$

32)

$$s \cdot \alpha_j - a_j(0) = \frac{\Delta m_j}{m_j} (\alpha_o - \alpha_j)$$

geordnet:

$$\left(s + \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o}\right)\alpha_o - \frac{\Delta m_1}{m_o}\alpha_1 - \frac{\Delta m_2}{m_o}\alpha_2 \cdots - \frac{\Delta m_n}{m_o} = a_o(0)$$

$$-\frac{m_1}{m_1} \cdot \alpha_o + \left(s + \frac{\Delta m_1}{m_1}\right)\alpha_1 + 0 \cdots\cdots\cdots = a_1(0)$$

$$\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots$$

$$-\frac{\Delta m_n}{m_n}\alpha_o + 0 \cdots\cdots + \left(s + \frac{\Delta m_n}{m_n}\right)\alpha_n = a_n(0)$$

Zur Vereinfachung sei nur das zentrale Compartment anfangs markiert; also $a_j(0) = 0$, für $j \neq 0$ und somit:

$$\alpha_o = \frac{\begin{vmatrix} a_o(0) & -\frac{\Delta m_1}{m_o} & \cdots\cdots\cdots & -\frac{\Delta m_n}{m_o} \\ 0 & \left(s + \frac{\Delta m_1}{m_1}\right) & \cdots\cdots\cdots & 0 \\ 0 & 0 & \left(s + \frac{\Delta m_2}{m_2}\right) \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 \cdots\cdots & \left(s + \frac{\Delta m_n}{m_n}\right) \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} \left[s + \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o}\right] & -\frac{\Delta m_1}{m_o} & -\frac{\Delta m_2}{m_o} & \cdots\cdots & -\frac{\Delta m_n}{m_o} \\ -\frac{\Delta m_1}{m_1} & \left(s + \frac{\Delta m_1}{m_1}\right) & 0 & \cdots\cdots & 0 \\ -\frac{\Delta m_2}{m_2} & 0 & \left(s + \frac{\Delta m_2}{m_2}\right) & \cdots\cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ -\frac{\Delta m_n}{m_n} & 0 & 0 & \cdots\cdots & \left(s + \frac{\Delta m_n}{m_n}\right) \end{vmatrix}}$$

Die Zählerdeterminante ist: $a_o(0) \cdot \prod_{j=1}^{j=n} \left(s + \frac{\Delta m_j}{m_j}\right)$

Die Hauptdeterminante wird, wie folgt, vereinfacht: Addition aller Spalten und Vorziehen des Faktors s ; dann jeweiliges Vorziehen des Faktors $(s + \frac{\Delta m_j}{m_j})$ aus jeder Spalte und schließlich Subtraktion aller Spalten von Spalte 1:

$$D = s\left(s+\frac{\Delta m_1}{m_1}\right)..\left(s+\frac{\Delta m_n}{m_n}\right).\begin{vmatrix} 1+\sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_j}{m_j}\right)} & -\frac{\Delta m_1}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_1}{m_1}\right)} & \cdots & -\frac{\Delta m_n}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_n}{m_n}\right)} \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{vmatrix}$$

$$D = s \cdot \prod_{j=1}^{j=n}\left(s+\frac{\Delta m_j}{m_j}\right).\left[1+\sum_{j=1}^{j=n}\frac{\Delta m_j}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_j}{m_j}\right)}\right]$$

und somit:

$$33)\quad \alpha_o = \frac{a_o(0)}{s\cdot\left[1+\sum_{j=1}^{j=n}\frac{\Delta m_j}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_j}{m_j}\right)}\right]} = \frac{a_o(0)}{s.L(s)}$$

Dieses Resultat bedarf noch der Inversion. Sie wird zunächst für ein Drei-Compartmentsystem mit anfangs markiertem Zentralcompartment durchgeführt:

$$34)\quad \frac{\alpha_o}{a_o(0)} = \left\{s\cdot\left[1+\frac{\Delta m_1}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_1}{m_1}\right)}+\frac{\Delta m_2}{m_o\left(s+\frac{\Delta m_2}{m_2}\right)}\right]\right\}^{-1}$$

und mit den Abkürzungen

$$\frac{\Delta m_j}{m_j} = \beta_j \quad \text{und} \quad \frac{\Delta m_j}{m_o} = B_j :$$

$$\frac{a_o}{a_o(O)} = \frac{(s + \beta_1)\ (s + \beta_2)}{s\left[(s + \beta_1)(s + \beta_2) + B_1\ (s + \beta_2) + B_2\ (s + \beta_1)\right]}$$

Der quadratische Ausdruck im Nenner kann zerlegt werden in:

$$(s + \lambda_1)\ (s + \lambda_2)\ ,$$

wo: $$\lambda_1 = \frac{(\beta_1 + \beta_2 + B_1 + B_2) + C^{\frac{1}{2}}}{2}$$

$$\lambda_2 = \frac{(\beta_1 + \beta_2 + B_1 + B_2) - C^{\frac{1}{2}}}{2}$$

und $$C = (\beta_1 - \beta_2)^2 + (B_1 + B_2)^2 - 2\ (\beta_1 - \beta_2)(B_1 - B_2)$$

Da $-\lambda_1$ und $-\lambda_2$ Wurzeln des Nenners sind, erhalten wir:

$$35)\quad \alpha_o = a_o(O)\ \frac{(s + \beta_1)\ (s + \beta_2)}{s(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

Dies ist die Transformation von

$$36)\quad a_o(t) = a_o(O)\left[\frac{\beta_1\beta_2}{\lambda_1\lambda_2} + \frac{(\lambda_1 - \beta_1)(\lambda_1 - \beta_2).e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_1(\lambda_1 - \lambda_2)} + \frac{(\lambda_2 - \beta_1)(\lambda_2 - \beta_2).e^{-\lambda_2 t}}{\lambda_2(\lambda_2 - \lambda_1)}\right]$$

nach der Formel:

Funktion: $$\frac{a_o}{\gamma\delta} + \frac{(\gamma^2 - a_1\gamma + a_o).e^{-\gamma t}}{\gamma(\gamma - \delta)} + \frac{(\delta^2 - a_1\delta + a_o).e^{-\delta t}}{\delta(\delta - \gamma)}$$

Transformation: $$\frac{s^2 + a_1 s + a_o}{s(s + \gamma)(s + \delta)}$$

Es sei nochmals vermerkt, daß $-\lambda_{1,2}$ die Wurzeln von $L(s)=O$ sind. Das Produkt zweier Wurzeln einer quadratischen Gleichung ist der Term ohne s , hier: $\beta_1\beta_2 + B_1\beta_2 + B_2\beta_1$

Speziell für $t \to \infty$ ergibt sich:

$$a(\infty) = a_o(O)\ \frac{\beta_1\beta_2}{\beta_1\beta_2 + B_1\beta_2 + B_2\beta_1}$$

$$a(\infty) = a_o(0) \cdot \frac{1}{1 + \frac{B_1}{\beta_1} + \frac{B_2}{\beta_2}}$$

$$37)\quad a(\infty) = a_o(0) \cdot \frac{1}{1 + \frac{m_1}{m_o} + \frac{m_2}{m_o}} = a_o(0) \cdot \frac{m_o}{m}$$

Für ein peripheres Compartment gilt:

$$38)\quad s \cdot \alpha_j - a_j(0) = \frac{\Delta m_j}{m_j} (\alpha_o - \alpha_j) \qquad \text{Gleichung 32)}$$

anders geschrieben:

$$\alpha_j = \frac{a_j(0) + \beta_j \cdot \alpha_o}{s + \beta_j}$$

Hier ist, weil $a_j(0) = 0$,

und mit der Gleichung (35):

$$\alpha_o = a_o(0) \frac{(s + \beta_1)(s + \beta_2)}{s(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

$$39)$$

$$\alpha_1 = a_o(0) \frac{\beta_1 (s + \beta_2)}{s(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)}$$

Nach Anwendung von:

Funktion: $\frac{a_o}{\gamma\delta} + \frac{(a_o - \gamma).e^{-\gamma t}}{\gamma(\gamma - \delta)} + \frac{(a_o - \delta).e^{-\delta t}}{\delta(\delta - \gamma)}$

Transformation: $\frac{s + a_o}{s(s + \gamma)(s + \delta)}$

erhält man:

$$40)\quad a_1(t) = a_o(0) \left[\frac{\beta_1\beta_2}{\lambda_1\lambda_2} + \frac{(\beta_1\beta_2 - \beta_1\lambda_1).e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_1(\lambda_1 - \lambda_2)} + \frac{(\beta_1\beta_2 - \beta_1\lambda_2).e^{-\lambda_2 t}}{\lambda_2(\lambda_2 - \lambda_1)} \right]$$

Entsprechendes gilt für Compartment 2 durch Austausch der Indices 1 und 2. Im Drei-Compartmentfall mit zwei peripheren Compartments kommen zwei Terme mit Exponentialfunktionen sowohl

in der Lösung für das zentrale Compartment als auch in den Lösungen für die peripheren Compartments vor. Ferner enthalten die Exponenten Kombinationen der Daten aller Compartments. Schließlich wird für ein geschlossenes System ein konstanter Term vorhanden sein. Analoge Schlüsse kann man für ein allgemeines System ziehen. Solche Funktionen haben als Transformationen Brüche der Form $\frac{1}{s+\gamma}$. Partialbruchzerlegung zur Lösung für ein allgemeines System liegt daher nahe:

$$41) \quad \alpha(s) = \frac{A(s)}{B(s)} = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{A(\lambda_j)}{B'(\lambda_j)(s + \lambda_j)}$$

A(s) habe höchstens den Grad n , B(s) sei ein Polynom vom Grade n+1 ; $-\lambda_j$ sind die Wurzeln von B(s).

Wir erhalten mittels der Zuordnung:

Funktion: $e^{-\gamma t}$

Transformation: $\frac{1}{s+\gamma}$

$$42) \quad a(t) = \sum_j \frac{A(\lambda_j)}{B'(\lambda_j)} \cdot e^{-\lambda_j t}$$

Nun wenden wir diese Betrachtungen auf die allgemeine Mammillary-Transformation an:

$$\alpha_o(s) = \frac{a_o(0)}{s.L(s)} \quad , \text{ wo } \quad L(s) = \left(1 + \sum_j \frac{B_j}{s+\beta_j}\right) \qquad \text{(Gleichung 33)}$$

Es ist günstig, L(s) auf einen Hauptnenner zu bringen; sein Zähler ist dann ein Polynom vom Grade n . Nach Bildung des Kehrwertes wird es der Nenner der Transformation und muß durch Terme der n Wurzeln λ_j ausgedrückt werden. Aus Symmetriegründen fügen wir noch die n+1. Wurzel λ_o hinzu. So erhalten wir:

$$43) \quad \alpha_o(s) = a_o(0) \frac{(s+\beta_1)(s+\beta_2) \ldots (s+\beta_n)}{(s+\lambda_o)(s+\lambda_1) \ldots (s+\lambda_n)}$$

und mit Partialbruchzerlegung:

$$44) \quad a_o(s) = a_o(0) \cdot \sum_{j=o}^{j=n} \frac{X_j}{s + \lambda_j} ,$$

wobei sich X_j nach der Partialbruchregel zu

$$44) \quad X_j = - \frac{(\beta_1-\lambda_j)(\beta_2-\lambda_j)\ldots(\beta_n-\lambda_j)}{\lambda_j(\lambda_1-\lambda_j)\ldots(\lambda_{j-1}-\lambda_j)(\lambda_{j+1}-\lambda_j)\ldots(\lambda_n-\lambda_j)}$$

bestimmt.

Entsprechendes gilt für irgendein peripheres Compartment i . Nach Inversion:

$$a_o(t) = a_o(0) \cdot \sum_{j=o}^{j=n} X_j \cdot e^{-\lambda_j t}$$

$$45)$$

$$a_i(t) = a_o(0) \cdot \sum_{j=o}^{j=n} \frac{\beta_i X_j}{\beta_i-\lambda_j} \cdot e^{-\lambda_j t}$$

Der Term für j=O ist von besonderem Interesse, da λ_o=O. Der zugehörige Exponentialausdruck wird konstant und repräsentiert die endgültige, gleichmäßige Verteilung der spezifischen Aktivität. Für den Fall s=λ_o=O können wir X_o erhalten, wenn wir L(s) für s=O berechnen.

$$46) \quad L(0) = 1 + \sum_j \frac{B_j}{\beta_j} = 1 + \sum_j \frac{m_j}{m_o} = \frac{m}{m_o}$$

und als Resultat: $X_o = \frac{m_o}{m}$, welches allein aus physikalischen Gründen vorhergesagt werden kann.

Wir können obige Gleichung jetzt vereinfachen, indem wir schreiben:

$$47) \quad \frac{a_o(t)}{a_o(0)} = \frac{m_o}{m} + \sum_{j=1}^{j=n} X_j \cdot e^{-\lambda_j t}$$

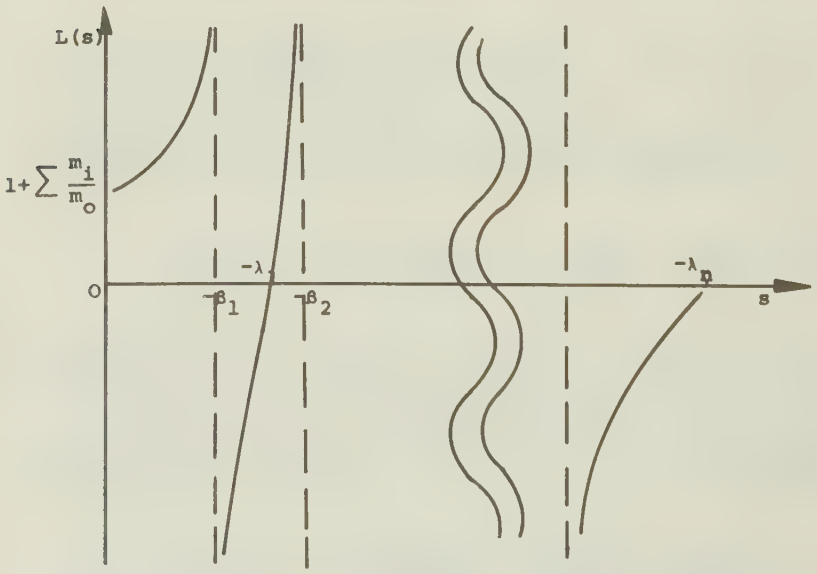
$$47) \quad \frac{a_i(t)}{a_o(0)} = \frac{m_o}{m} + \sum_{j=1}^{j=n} \frac{\beta_i X_j}{\beta_i - \lambda_j} \cdot e^{-\lambda_j t}$$

$$\text{wobei} \quad X_j = \frac{\prod_{k=1}^{n} (\lambda_j - \beta_k)}{\prod_{\substack{k=o \\ k \neq j}}^{n} (\lambda_j - \lambda_k)}$$

Für $j \neq 0$ und $-\lambda_j$ sind die n Wurzeln der Gleichung:

$$48) \quad L(s) = 1 + \sum_{j=1}^{j=n} \frac{B_j}{s+\beta_j} = 0.$$

Gilt $n \geq 5$, ist es nötig, Näherungswerte der Wurzeln zu gewinnen, da es hierfür keine exakte Lösung gibt.



Schematische Darstellung der Funktion L(s), die Wurzeln $-\lambda_j$ und die Asymptoten $-\beta_j$ zeigend

Es folgt eine weitere kurze Besprechung eines Mammillary-Systems, jedoch mit einem anfangs markierten peripheren Compartment. Wir gehen von den Gleichungen (32)

$$s \cdot \alpha_o - a_o(0) = \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o} (\alpha_j - \alpha_o)$$

$$s \cdot \alpha_j - a_j(0) = \frac{\Delta m_j}{m_j} (\alpha_o - \alpha_j)$$

aus, und setzen $a_j(0)=0$ für $j \neq 1$ in die Zählerdeterminante. So erhalten wir durch Auflösen in der üblichen Art:

$$\alpha_o(s) = \frac{a_1(0).B_1}{s(s+\beta_1) \cdot L(s)}$$

wo $$L(s) = 1 + \sum_j \frac{\Delta m_j}{m_o(s + \frac{\Delta m_j}{m_j})}$$ (siehe früher!)

Wieder drücken wir $L(s)$ als Quotient von Polynomen aus:

$$\alpha_o(s) = a_1(0).B_1 \cdot \frac{(s+\beta_1)(s+\beta_2)\ldots(s+\beta_n)}{s(s+\beta_1)(s+\lambda_1)\ldots(s+\lambda_n)}$$

Für α_1 ergibt sich entsprechend (indem wir jetzt die Zählerdeterminante entwickeln wie früher die Nennerdeterminante):

$$\alpha_1(s) = a_1(0) \cdot \frac{s(s+\beta_2)\ldots(s+\beta_n)\left[1+\frac{B_1}{s} + \sum_{j=2}^{j=n} \frac{B_j}{s+\beta_j}\right]}{(s+\lambda_o)\ldots(s+\lambda_n)}$$

$$\alpha_i(s) = a_1(0) \cdot \frac{B_1.\beta_i(s+\beta_2)\ldots(s+\beta_{i-1})(s+\beta_{i+1})\ldots(s+\beta_n)}{(s+\lambda_o)\ldots(s+\lambda_n)}$$

$i \neq 1$

Partialbruchzerlegung ergibt:

$$\frac{\alpha_o(s)}{a_1(0)} = \frac{m_1}{m.s} + B_1 \cdot \sum_{j=1}^{n} \frac{X_j}{(s+\lambda_j)(\beta_1-\lambda_j)}$$

$$\frac{\alpha_1(s)}{a_1(O)} = \frac{m_1}{m.s} + \sum_{j=1}^{n} \frac{\lambda_j X_j \left[1 - \frac{B_1}{\lambda_j} + \sum_{i=2}^{i=n} \frac{B_i}{\beta_i - \lambda_j}\right]}{(\lambda_j - \beta_1)(s+\lambda_j)}$$

$$\frac{\alpha_i(s)}{a_1(O)} = \frac{m_1}{m.s} + B_1\beta_i \sum_{j=1}^{n} \frac{X_j}{(s+\lambda_j)(\beta_1-\lambda_j)(\beta_i-\lambda_j)}$$

wobei $i \neq 1$ gilt.

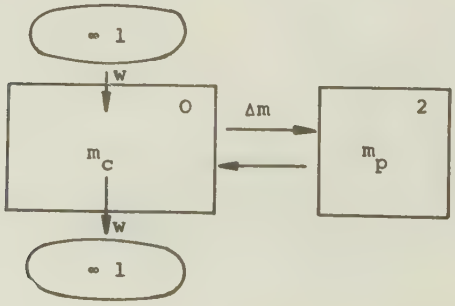
Nach der Inversion erhalten wir:

$$\frac{a_o(t)}{a_1(O)} = \frac{m_1}{m} + B_1 \sum_{j=1}^{n} \frac{X_j}{\beta_1-\lambda_j} \cdot e^{-\lambda_j t}$$

49) $$\frac{a_1(t)}{a_1(O)} = \frac{m_1}{m} + \sum_{j=1}^{n} \frac{\lambda_j X_j}{\lambda_j - \beta_1} \left(1 + \frac{B_1}{\lambda_j} + \sum_{i=2}^{i=n} \frac{B_i}{\beta_i - \lambda_j}\right) e^{-\lambda_j t}$$

$$\frac{a_i(t)}{a_1(O)} = \frac{m_1}{m} + B_1\beta_i \cdot \sum_{j=1}^{n} \frac{X_j}{(\beta_1-\lambda_j)(\beta_i-\lambda_j)} e^{-\lambda_j t}$$

Als Anwendung der generellen Gleichungen 47) für ein Mamillary-Compartmentsystem mit anfangs markiertem, zentralen Compartment werde das in folgender Abbildung skizzierte Beispiel behandelt:



Auswaschen eines zentralen Compartments 0, m_c Einheiten der Substanz enthaltend; Austausch mit Compartment 2, m_p Einheiten enthaltend.

Die Auswaschrate w, die Austauschrate Δm, die Compartmentmengen m_c und m_p können so kombiniert werden, daß wir sie in die allgemeinen Gleichungen 47) einsetzen können.

$$B_1 = \frac{w}{m_c} \qquad \beta_1 = \frac{w}{\infty} = 0$$

50)

$$B_2 = \frac{\Delta m}{m_c} \qquad \beta_2 = \frac{\Delta m}{m_p}$$

Mit diesen Äquivalenten müssen wir die Wurzeln $-\lambda_{12}$ von L(s) erhalten.

51) $L(s) = 1 + \frac{w}{s \cdot m_c} + \frac{\Delta m}{m_c(s + \frac{\Delta m}{m_p})} = 0$ (aus 48)

und daraus: $s^2\left(+ \frac{\Delta m}{m_p} + \frac{w+\Delta m}{m_c}\right) . \; s + \frac{w \cdot \Delta m}{m_c \cdot m_p} = (s + \lambda_1)(s + \lambda_2) = 0$

wobei: $\lambda_{12} = \left(\frac{\Delta m}{2m_p} + \frac{w+\Delta m}{2m_c}\right) \pm \frac{1}{2}\sqrt{\frac{\Delta^2 m}{m_p^2} + \frac{2\Delta m(\Delta m - w)}{m_c \cdot m_p} + \frac{(w+\Delta m)^2}{m_c^2}}$

und: $\lambda_1 = \left(\frac{\Delta m}{2m_p} + \frac{w+\Delta m}{2m_c}\right) + D^{\frac{1}{2}}$

$\lambda_2 = \left(\frac{\Delta m}{2m_p} + \frac{w+\Delta m}{2m_c}\right) - D^{\frac{1}{2}}$

Beim Berechnen der X benötigen wir:

$\lambda_1 - \lambda_2 = D^{\frac{1}{2}}$, $= \lambda_1 - \beta_1 = \lambda_1$, $\lambda_2 - \beta_1 = \lambda_2$,

$\lambda_1 - \beta_2 = \frac{w+\Delta m}{2m_c} - \frac{\Delta m}{2m_p} + D^{\frac{1}{2}}$

$\lambda_2 - \beta_2 = \frac{w+\Delta m}{2m_c} - \frac{\Delta m}{2m_p} - D^{\frac{1}{2}}$

und damit:

$$X_o = 0$$

52)
$$X_1 = \frac{1}{2} + \left(\frac{w+\Delta m}{2m_c} - \frac{\Delta m}{2m_p} \right) \Big/ D^{\frac{1}{2}}$$

$$X_2 = \frac{1}{2} - \left(\frac{w+\Delta m}{2m_c} - \frac{\Delta m}{2m_p} \right) \Big/ D^{\frac{1}{2}}$$

Die Koeffizienten der Exponentialausdrücke in Compartment 2 sind:

$$+ \frac{\beta_2 \cdot X_1}{\beta_2 - \lambda_1} \qquad \text{und} \qquad \frac{\beta_2 \cdot X_2}{\beta_2 - \lambda_2}$$

und nach Einsetzen:

$$- \frac{\Delta m}{m_p \cdot D^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{und} \qquad + \frac{\Delta m}{m_p \cdot D^{\frac{1}{2}}}$$

Somit sind die endgültigen Lösungen:

$$\frac{a_c(t)}{a_c(O)} = \frac{1}{2}\left[1 + D^{-\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{w+\Delta m}{m_c} - \frac{\Delta m}{m_p} \right) \right] \cdot e^{-\lambda_1 t}$$

53)
$$+ \frac{1}{2}\left[1 - D^{-\frac{1}{2}} \cdot \left(\frac{w+\Delta m}{m_c} - \frac{\Delta m}{m_p} \right) \right] \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

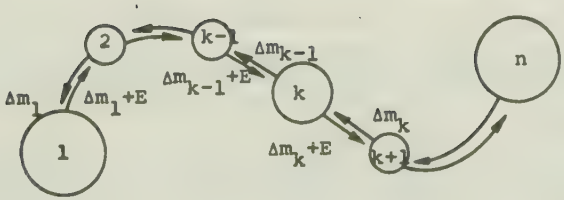
$$\frac{a_p(t)}{a_c(O)} = \frac{\Delta m}{m_p} \cdot D^{-\frac{1}{2}} \cdot \left(e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t} \right)$$

Wir sehen, daß durch Spezialisierung bestimmte Zwei-, Drei- oder Vier-Compartmentmodelle und sogar einige offene Systeme mit Hilfe der Laplace-Transformation gut gelöst werden können. Bei einer großen Anzahl von Compartments wird diese Methode allerdings mühevoll.

Außer den Mammillary-Systemen können auch andere Modelle unter Benutzung der Laplace-Transformation untersucht werden. Dazu gehören alle Systeme von linearen Differentialgleichungen mit konstanten Koeffizienten, so z. B. alle geschlossenenen Systeme, wo der Ausgleich durch reinen Austausch stattfindet. Manchmal ist es jedoch auch möglich, "turnover"- oder "washout"-Systeme einzubeziehen, wie z. B. Catenary-Systeme. Stationäre Kettensysteme können geschlossen (cyclisch) oder offen sein. Beziehen sie im letzten Fall ihr Material aus einem sehr großen ersten Compartment und geben es schließlich an ein sehr großes Endcompartment ab, so kann man sie als quasi-stationär behandeln. Mit einem solchen System wollen wir uns jetzt befassen.

Quasi-stationäres Kettensystem:

Quasi-stationärer Zustand,
Raum 1 und Raum n sehr groß!



Es gilt:

$$54) \quad \frac{da_k}{dt} = \frac{1}{m_k} \cdot \Big[a_{k-1} \, (\Delta m_{k-1} + E) + a_{k+1} \Delta m_k - a_k \, (\Delta m_{k-1} + \Delta m_k + E) \Big]$$

Bei der Transformation benutzen wir folgende Abkürzungen:

$$d_i = s \cdot m_i + (\Delta m_{i-1} + \Delta m_i + E)$$

$$f_i = \Delta m_i + E$$

und erhalten:

$$- \alpha_{k-1} f_{k-1} + \alpha_k d_k - \alpha_{k+1} \Delta m_k = m_k a_k(0)$$

Für das erste und letzte Compartment gilt nun:

$$f_o = \Delta m_n = 0 \, , \quad d_n = s \cdot m_n + \Delta m_{n-1}$$

Die Nennerdeterminante

$$D(s) = \begin{vmatrix} d_1 & -\Delta m_1 & 0 & \cdots & 0 \\ -f_1 & d_2 & -\Delta m_2 & \cdots & 0 \\ 0 & -f_2 & d_3 & \cdots & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & \cdots & -f_{n-1} & d_n \end{vmatrix}$$

wird ein Polynom n. Grades in s, weil die d's s enthalten. Wir spezialisieren jetzt auf einfache Umwälzung oder Auswaschen, "simple turnover" oder "washout", ohne Austausch. Hierbei wird die Hauptdeterminante, wenn wir Null für alle Δm's einsetzen:

$$D = d_1 \cdot d_2 \cdots d_n = \left[\left(s + \frac{E}{m_1} \right) \left(s + \frac{E}{m_2} \right) \cdots \left(s + \frac{E}{m_n} \right) \right] (m_1 \cdot m_2 \cdots m_n)$$

Wenn das i. Compartment markiert ist und Beobachtungen im j. gemacht werden, liefert i den Zeilenindex und j den Spaltenindex der Determinante, und wir erhalten:

$$\alpha_j . D = \begin{vmatrix} d_1 & 0 & 0\ldots0 & 0\ldots 0\ldots0 & 0 \\ -E & d_2 & 0\ldots0 & 0\ldots 0\ldots0 & 0 \\ 0 & -E & d_3\ldots0 & 0\ldots 0\ldots0 & 0 \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ 0 & 0 & 0\ldots0 & 0\ldots 0\ldots0 & 0 \\ 0 & 0 & 0\ldots0 & d_{j+1}\ 0\ldots 0 & 0 \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ 0 & 0 & 0\ldots m_1 a_i(0)\ 0 & d_i\ldots0 & 0 \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ 0 & 0 & 0\ldots0 & 0\ldots 0\ldots d_{n-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0\ldots0 & 0\ldots 0\ldots -E & d_n \end{vmatrix}$$

Wenn $j < i$, liegt der $a_i(0)$-Term zur Linken der Diagonale, jedoch wegen einer Null auf der Diagonale ist die Determinante gleich Null. Dies ist die Folge der Beobachtung eines Compartments der Kette oberhalb der markierten Stelle.

Wenn wir dasselbe Compartment markieren und beobachten, wenn also $i=j$ gilt, dann erhalten wir:

$$\alpha_j = \frac{a(0).(s+\frac{E}{m_1})\ldots(s+\frac{E}{m_{j-1}})(s+\frac{E}{m_{j+1}})\ldots(s+\frac{E}{m_n})}{(s+\frac{E}{m_1})\ \ldots\ (s+\frac{E}{m_n})} = \frac{\alpha_j(0)}{s+\frac{E}{m_j}}$$

$$55)\quad a_j(t) = a_j(0)\ .\ e^{-\frac{E.t}{m_j}}$$

Compartments unterhalb der Beobachtungsstelle beeinflussen den Effekt an der Beobachtungsstelle nicht.
Wenn $a_i(0)$ rechts von der Diagonalen steht, bilden wir erst das Produkt aus $a_i(0)$ und seiner Unterdeterminante. Die Unterdeterminante werde nach der ersten Spalte entwickelt und im Rang ständig vermindert, bis man schließlich erhält:

$$\alpha_j \cdot D = m_i a_i(0) d_1 d_2 \cdots d_{i-1} E^{j-i} d_{j+1} \cdots d_n$$

Somit ergibt sich als endgültige Transformation:

$$\alpha_j = m_i a_i(0) \frac{E^{j-i}}{(sm_i + E)(sm_{i+1} + E)\ldots(sm_j + E)}$$

$$\alpha_j = a_i(0) \frac{\lambda_{i+1} \cdots \lambda_j}{(s + \lambda_i)(s + \lambda_{i+1})\ldots(s + \lambda_j)}$$

Aus der Form der Gleichung ist ersichtlich, daß das Resultat nur von den Compartments zwischen dem anfangs markierten und dem beobachteten abhängt (jeweils einschließlich). Aus diesem Grund soll das markierte Compartment als erstes und das beobachtete als n-tes bezeichnet werden.

Dann lautet die letzte Lösung:

$$56) \quad a_n(t) = a_1(0) \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3 \cdots \lambda_n \sum_{k=1}^{k=n} \frac{e^{-\lambda_k t}}{\prod_{r=1}^{r=n} (\lambda_r - \lambda_k)}$$

wobei $\lambda_k = \frac{E}{m_k}$ ist.

Hierbei kommt es nicht auf die Reihenfolge der Zwischencompartments an.

6. Matrizendarstellung

Die im Kapitel 3 aufgestellte Beziehung (17):

$$\frac{dr_j}{dt} = \sum_{i=1}^{i=m} \left(\Delta m_{ij} a_i - \Delta m_{ji} a_j \right)$$

lautet in Matrizendarstellung:

$$\frac{d\|r\|}{dt} = \|\Delta m\| \cdot \|a\|$$

$$\|\Delta m\| = \begin{pmatrix} -\sum_{i\neq 1}^{m} \Delta m_{1i} & \Delta m_{21} & \Delta m_{31} & \cdots & \Delta m_{m1} \\ \Delta m_{12} & -\sum_{i\neq 2}^{m} \Delta m_{2i} & \Delta m_{32} & \cdots & \Delta m_{m2} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \Delta m_{1m} & \Delta m_{2m} & \cdots & \cdots & -\sum_{i\neq m}^{m} \Delta m_{mi} \end{pmatrix}$$

$\|r\|$ bzw. $\|a\|$ sind Vektoren, d.h. einspaltige Matrizen.

$\|\Delta m\|$ können wir als Differenz zweier Matrizen betrachten:

58) $$\|\Delta m\| = \|\Delta m_{ij}\| - \|\Sigma\| \qquad (\Delta m_{jj} \text{ fällt heraus})$$

Man kann $\|\Delta m\|$ eindeutig bestimmen, wenn man zwei m x m-Matrizen $\|r_{ij}\|$ und $\|a_{ij}\|$ definiert, deren Zeilen bzw. Spalten Compartments respektive Tracerexperimente repräsentieren. (Sonst ist Δm nicht eindeutig bestimmt.)

Elemente einer inversen Matrix sind:

59) $$a_{ij} = \frac{C_{ji}}{|a_{ij}|} \qquad C_{ji} = \text{Cofaktor zu } a_{ji}$$

Wir bilden:

60) $$\left\| \frac{dr_{ij}}{dt} \right\| \cdot \left\| a_{ij}^{-1} \right\| = \left\| \Delta m_{ij} \right\| \left\| a_{ij} \right\| \left\| a_{ij}^{-1} \right\| - \left\| \Sigma \right\| \cdot \left\| a_{ij} \right\| \cdot \left\| a_{ij}^{-1} \right\|$$

$$= \left\| \Delta m_{ij} \right\| - \left| \Sigma \right|$$

Die Diagonalelemente von $\| \Delta m_{ij} \|$ haben keine Bedeutung. Alle Nichtdiagonalelemente von $\| \Sigma \|$ sind Null.

Wir erhalten für korrespondierende Nichtdiagonalelemente beider Seiten:

$$61) \quad \Delta m_{ik} = \sum_j \left[\frac{dr_{ij}}{dt}\right] \left[\frac{c_{kj}}{a_{ij}}\right]$$

(Siehe Kapitel 3)

Wir wenden jetzt die Matrixschreibweise auf folgende Differentialgleichungen an (siehe früher!):

$$\frac{da_j}{dt} = \sum_i \frac{\Delta m_{ij}}{m_j} (a_i - a_j)$$

In Matrixform:

$$62) \quad \frac{d\|a\|}{dt} = \left\|\frac{1}{m}\right\| \cdot \|\Delta m_{ij}\| \cdot \|a\| - \left\|\frac{1}{m}\right\| \cdot \|\Sigma\| \cdot \|a\|$$

wobei: $\left\|\frac{1}{m}\right\| = \begin{pmatrix} \frac{1}{m_1} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{1}{m_2} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{m_3} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \frac{1}{m_n} \end{pmatrix}$

Es ist vorteilhaft, $\frac{d\|a\|}{dt} = \|\mu\| \cdot \|a\|$ zu setzen.

Wenn $\|\mu\|$ keine Funktion von t ist, kann eine Lösung der Form

$$63) \quad \|a\| = e^{(t-t_o)\|\mu\|} \cdot \|a_o\| \qquad \text{erhalten werden.}$$

Der algebraische Ausdruck für den Matrixexponenten ergibt sich durch Bestimmen der charakteristischen Wurzeln von $\|\mu\|$. Diese sind definiert durch die Determinante der "Charakteristischen Matrix":

$$64)\quad D = \begin{vmatrix} (\lambda - \mu_{11}) & -\mu_{12} & \cdots & -\mu_{1m} \\ -\mu_{21} & (\lambda - \mu_{22}) & \cdots & -\mu_{2m} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ -\mu_{m1} & -\mu_{m2} & \cdots & (\lambda - \mu_{mm}) \end{vmatrix}$$

Die λ_i (m Stück) sind Eigenwerte.

Hier sei $t_o = 0$ und:

$$65)\quad \left\|a\right\| = e^{\left\|\mu\right\| \cdot t} \cdot \left\|a_o\right\| = \left[\sum_{i=1}^{m} e^{-\lambda_i t} \cdot \left\|X_i\right\|\right] \left\|a_o\right\|$$

wobei $\left\|X_i\right\|$ folgende konstante, quadratische Matrizen sind:

$$66)\quad \left\|X_i\right\| = \frac{1}{\prod_{j \neq i} (\lambda_j - \lambda_i)} \cdot \prod_{j \neq i} \left[\lambda_j \left\|1\right\| - \left\|\mu\right\|\right]$$

für zeitunabhängige μ (stationäre Zustände)

Sonst gilt:

$$67)\quad \left\|a\right\| = \left\{\left\|1\right\| + \int_o^t \left\|\mu\right\| ds + \int_o^t \left\|\mu\right\| ds \int_o^s \left\|\mu\right\| ds_1 + \cdots\right\} \left\|a_o\right\|$$

Dieser Ausdruck ist jedoch oft praktisch zu mühevoll zu lösen.

Man sieht bereits, daß die Matrizenschreibweise mathematisch elegant und ökonomisch ist. Wo allgemeine Beziehungen ausgedrückt und diskutiert werden sollen, ist sie vorzuziehen. Für Untersuchungen spezieller Systeme mit speziellen Fragestellungen eignet sie sich dagegen weniger. Im Grunde liefert ja die Matrizendarstellung keine prinzipiell andersartige Lösungsmethode für Gleichungssysteme, sondern nur eine zweckdienlich zusammenfassende Schreibweise.

$\left\|\mu\right\|$ sei im folgenden konstant. Hierbei bildet die Notwendigkeit vieler Tracer oder getrennter Experimente keine ernsthafte Einschränkung der Tracer-Technik. Ein einzelnes Experiment,

während einer längeren Zeitperiode durchgeführt, kann als kontinuierliche Serie von Versuchen unter identischen Bedingungen betrachtet werden. Die Matrixmethode läßt sich benutzen, um entweder das Verhalten eines gegebenen Modells vorherzusagen oder umgekehrt die μ-Matrix aus gegebenen Werten zu bestimmen.

Die Anteile der Änderung von a in verschiedenen Compartments können zu verschiedenen Zeiten ermittelt werden und so die notwendigen Informationen für die Lösung des Systems liefern. Es ist jedoch vorzuziehen, eine Exponentialanpassung an die Werte zu erhalten. Wenn die angepaßte Beziehung von der Form

$$68) \quad a_i(t) = \sum_j X_{ij}\, e^{-\lambda_j t} \quad \text{ist, kann man die } X_{ij}$$

als Elemente der Matrix $\|X\|$ betrachten. (Diese Matrix weicht von den Matrizen $\|X_i\|$ ab.)

Wir setzen diese Beziehung in die Gleichung $\frac{d\|a\|}{dt} = \|\mu\|\,\|a\|$ ein.

Durch Nullsetzen von Koeffizienten gleicher Exponentiale erhalten wir eine Matrixrelation:

$$69) \quad \|\mu\|\,\|X\| = \|X\| \cdot \|-\lambda\| \Rightarrow \|\mu\| = \|X\|\,\|-\lambda\|\,\|X^{-1}\|$$

zur Bestimmung der Transportraten. (Zusammenfallen mehrerer charakteristischer Wurzeln sei ausgeschlossen.)

Es lassen sich auch Modelle für unterdeterminierte Systeme aufstellen. Wenn einige Transportraten Null sind oder wenn einige Elemente von $\|X\|$ oder dem λ-Vektor fehlen, ist das System unterbestimmt. Sind einige μ nicht gefordert, kann die Matrix $\|\mu\|$ mit kleinerem Rang als m ausgedrückt werden. $\|X\|$ und $\|\lambda\|$, die das reduzierte $\|\mu\|$ bestimmen, dürfen dann von geringerem Rang sein.

Es gibt aber auch Situationen mit überbestimmten Systemen.

Bei der praktischen Anpassung der experimentellen Werte an Exponentialsummen benutzt man meistens graphische Darstellungen

auf halblogarithmischem Papier. Die beste Anpassung ist durch das Minimum der Summe der Abweichungsquadrate charakterisiert. Iterationsverfahren werden hierbei benutzt. Die größte Schwierigkeit bildet die Ermittlung der Zahl der notwendigen Exponentialausdrücke. Auf den praktischen Gebrauch von Exponentialausdrücken wird noch in einem besonderen Kapitel eingegangen.

Die Matrixschreibweise führt zu vielen allgemein theoretisch interessanten Resultaten, auf die aus räumlicher Beschränkung hier nicht eingegangen werden kann. (Siehe: 'Theorems of Linear Systems' von John Z. Hearon und 'Application of Linear Analysis to Tracer Kinetiks' von John L. Stephenson und Arnold P. Jones.

Veröffentlicht in: 'Multicompartment Analysis of Tracer Experiments' Annals of the New York Academy of Sciences ,1963)

7. Lösungen unter Benutzung von Integralgleichungen

Die "Metabolisierungsfunktion", die den Anteil der betrachteten Menge, der nach Ausscheidung oder Metabolisierung im Compartment bleibt, beschreiben soll, läßt sich aus dem Tracerexperiment in Gleichungsform darstellen aus:

70) $r(t) = r(0) \cdot F(t)$, wo $r(0)$ die Anfangstracermenge darstellt.

Bei bekanntem $F(t)$ wird die normale Substanz beschrieben durch:

71) $$m(t) = m(0) \cdot F(t) + \int_0^t R(t') \cdot F(t-t')dt'$$

Dieses stellt eine Volterrasche Integralgleichung der ersten Art dar, wo die unbekannte "Ratenfunktion" $R(t)$ (für die Zufuhrmenge) unter dem Integralzeichen steht.

Beispiele, die ohne größere Schwierigkeiten lösbar sind ($F(t)$ stetig), stellen markierte, ins Blutgefäßsystem injizierte Erythrozyten oder markiertes Jod in der Schilddrüse dar.

Wenn $F(t)$ in der Form $\sum_{\nu=1}^{n} c_\nu . f_\nu(t)$ (c_ν = Koeffizienten) ausgedrückt wird, dann erhält die letzte Gleichung die Gestalt:

72) $$m(t) = m(0) \cdot \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu . f_\nu(t) + \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \int_0^t R_\nu(t') . f_\nu(t-t')dt'$$

Hier werden einige Anwendungen dieser Gleichungen besprochen und auch Beziehungen der "Metabolisierungsfunktion" und der "Ratenfunktion" zu Parametern des betrachteten Systems in der Differentialgleichungsschreibweise aufgezeigt.

Werden die Gleichungen (70) und (71) auf Reaktionen 1. Ordnung in einfachen Systemen angewandt, so führen siezu denselben Resultaten wie die gewöhnliche Differentialgleichungsmethode. Reaktionen anderer Ordnung wurden für biologische Systeme wenig erforscht, so daß die Resultate für solche Modelle im

wesentlichen formal sind.

Reaktion nullter Ordnung

Wenn das Tracermolekül zeigt, daß r(t) als Reaktion nullter Ordnung verschwindet (in einem begrenzten Zeitintervall), dann gilt:

$$73) \quad r(t) = r(0) \cdot \left[1 - \frac{Kt}{r(0)} \right] \qquad \text{und}$$

$$74) \quad F(t) = 1 - \frac{Kt}{m(0)} \ ,$$

was in Gleichung (71) zur Bestimmung von R(t) benutzt werden kann. Bei einer großen Zahl von Experimenten bleibt der normale Bestand an Menge konstant. Wir können somit bei jeder Reaktion definierter Ordnung $m(t) = m(0)$ setzen. Einsetzen in die Volterrasche Gleichung ergibt:

$$75) \quad Kt = \int_0^t \left[1 - \frac{K}{m(0)}(t-t') \right] R(t')\, dt'$$

und ihre Lösung ist:

$$76) \quad R(t) = K \cdot e^{\frac{Kt}{m(0)}}$$

(z. B. autokatalytischer Prozeß)

Reaktionen zweiter und höherer Ordnung

2. Ordnung: $\frac{dr}{dt} = - k \cdot r^2$ und

$$77) \quad r(t) = \frac{r(0)}{1 + r(0) \cdot Kt}$$

(kommt bei großen Tracerverdünnungen selten vor)

Für den stationären Zustand des normalen Bestandteils gilt mit $m(t) = m(0)$:

78) $$\frac{m^2(0)Kt}{1+m(0).Kt} = \int_0^t \frac{R(t')dt'}{1+m(0).K(t-t')}$$

Erweiterung für n. Ordnung:

79) $$F(t) = \left[1 + (n-1).m(0)^{n-1} Kt\right]^{\frac{-1}{n-1}}$$

und für R(t) :

80) $$m(0) = m(0)\left[1 + (n-1).m(0)^{n-1} Kt\right]^{\frac{-1}{n-1}} + \int_0^t R(t') \left[1 + (n-1).m(0)^{n-1} K(t-t')\right]^{\frac{-1}{n-1}} dt'$$

In Allen Reaktionen, die nicht 1. Ordnung sind, hängt F(t) von m(0) ab.

Allgemeine Systeme

Man kann spekulieren, daß die Metabolisierungssysteme entweder von der Art:

(a) $$F(t) = \sum_{\nu=0}^{n} c_\nu t^\nu \qquad \text{oder}$$

(b) $$F(t) = \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu e^{-b_\nu t} \qquad \text{sind.}$$

Zu (a): Im ersten Fall gilt für ein stationäres System:

81) $$m(0) = m(0) \cdot \sum_{\nu=0}^{n} c_\nu . t^\nu + \sum_{\nu=0}^{n} c_\nu \int_0^t R(t')(t-t')^\nu dt' ,$$

daraus folgt:

82) $$m(0) = m(0) \cdot \sum_{\nu=0}^{n} c_\nu t^\nu + \sum_{\nu=0}^{n} \frac{R_\nu . c_\nu}{\nu + 1} \cdot t^{\nu+1} \qquad (R_\nu \text{ konstant}),$$

was $c_0 = 1$ erfordert.

Diese Forderung ist auch vereinbar mit F(0) = 1:

$$R_n = 0$$

83)

$$R_k = -\frac{(K+1).c_{k+1}}{c_k} \cdot m(0) \quad , \quad K = 0, \ldots n-1 \; .$$

Diese Darstellung von $F(t)$ ist aber von geringerem Interesse als die sehr gut bekannte Darstellung durch Summen von Exponentialtermen:

$$(b) \quad F(t) = \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \cdot e^{-b_\nu t}$$

Diese Darstellung führt zu einer leichten Lösung von Gleichung (72) für das allgemeine, zeitabhängige $m(t)$.

84)

$$\sum_{\nu=1}^{n} \alpha_\nu . e^{-\beta_\nu t} = m(0) \cdot \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu . e^{-b_\nu t} + \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \int_0^t R_\nu(t') . e^{-b_\nu (t-t')} dt'$$

Diese Gleichung erfordert, daß die Serien von $m(t)$ und $F(t)$ dieselbe Anzahl von Gliedern haben. Eine Exponentialform für $R_\nu(t)$ scheint geeignet:

85)

$$R_\nu(t) = \gamma_\nu . e^{-\delta_\nu t}$$

Damit ergibt sich für den k. Term jeder Seite:

$$\alpha_k . e^{-\beta_k t} = m(0) c_k . e^{-b_k t} + c_k \cdot \frac{\gamma_k . e^{-\delta_k t} - \delta_k . e^{-b_k t}}{b_k - \delta_k}$$

Somit: $\beta_k = \delta_k$, $\gamma_k = \alpha_k \frac{b_k - \beta_k}{c_k}$

Aber auch: $m(0) = \frac{\gamma_k}{b_k - \beta_k}$

Diese Gleichungen gelten dann und nur dann, wenn $\alpha_k = m(0) . a_k$.
α, β, c und b werden experimentell bestimmt.

Wenn das System derart ist, daß für $t = 0$ $m(t) = 0$ gilt, haben wir:

$$86)\quad \sum_{\nu=1}^{n} \alpha_\nu . e^{-\beta_\nu t} = \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \int_0^t R_\nu(t') . e^{-b_\nu (t-t')}\, dt'$$

Gleichsetzung entsprechender Terme ergibt eine Integralgleichung erster Art für $R_k(t)$:

$$87)\quad \alpha_k . e^{-\beta_k t} = c_k \int_0^t R_k(t') . e^{-b_k (t-t')}\, dt'$$

Ein R(t), das diese Gleichung befriedigt, ist die "pathologische" Delta-Funktion. Physikalisch scheint es in diesem Fall ein System zu beschreiben, welches mit einer Menge $\frac{\alpha_k}{c_k}$ in jeder der n Subregionen "gepulst" wird.

Von großem Interesse und weitem Anwendungsbereich ist die Stationaritätsbedingung für m(t) :

$$88)\quad m(O) = m(O) . \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu . e^{-b_\nu t} + \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \int_0^e R_\nu(t') . e^{-b_\nu (t-t')}\, dt'$$

welche das Resultat liefert:

$$89)\quad R_k = m(O) . b_k$$

Spezielle Systeme

(Anwendung der allgemeinen Gleichungen)

Geschlossene Zwei-Compartmentsysteme:
Die isotopenmarkierte Menge werde in das einzig zugängliche Compartment 1 eingeführt. Wir haben für die Änderung der Radioaktivität:

$$89)\quad \frac{dm_1 a_1}{dt} = \Delta m_{21} a_2 - \Delta m_{12} a_1$$

$$\frac{dm_2 a_2}{dt} = \Delta m_{12} a_1 - \Delta m_{21} a_2$$

m = zu prüfende Menge
a = spezifische Aktivität

Nehmen wir m = konstant, dann wird:

$$90) \quad \frac{da_1}{dt} = -\rho_{12}\, a_1 + \rho'_{21}\, a_2$$

$$\frac{da_2}{dt} = -\rho_{21}\, a_2 + \rho'_{12}\, a_1$$

Für großes t sind die spezifischen Aktivitäten gleich, daraus folgt

$$\rho_{12} = \rho'_{21} = \rho_1 \qquad \text{und} \quad \rho_{21} = \rho'_{12} = \rho_2$$

Die Lösungen sind:

$$91) \quad a_1 = d_1 \cdot e^{-bt} + d_2$$

$$a_2 = d_2 \left(1 - e^{-bt}\right)$$

$$\Rightarrow \quad d_2 = a_\infty$$

$$d_1 = a_o - a_\infty$$

Einsetzen in die Differentialgleichungen ergibt:

$$92) \quad \rho_1 = \frac{a_o - a_\infty}{a_o} \cdot b$$

$$\rho_2 = \frac{a_\infty}{a_o} \cdot b$$

oder: $$\frac{\Delta m_{12}}{m_1} = \frac{\Delta m_{21}}{m_2} = b$$

Für den stationären Zustand wird:

$$93) \quad \Delta m_{12} = \Delta m_{21} = \Delta m \quad \text{mit} \quad \Delta m = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2} \cdot b$$

Indem wir die Integralgleichungsbeschreibung verwenden, finden wir zunächst die Metabolisierungsfunktion aus a_1:

94) $a_1 = a_o \, (c_1 + c_2 \cdot e^{-bt})$

da $c_1 + c_2 = 1$ und $a_o \cdot c_1 = a_\infty$, $c_2 = 1 - \frac{a_\infty}{a_o}$

In Bezug auf die Gleichung $R_k = m(0) \cdot b_k$ schreiben wir sofort:

95) $R_1 = 0$, $R_2 = m_1 \cdot b$

So sehen wir, daß die Messungen in dem einzelnen Compartment die ganze Information ergeben. Da die gesamte Aktivität konstant ist, gilt:

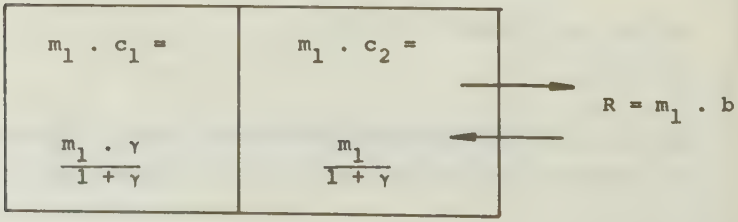
96)
$$m_1 \cdot a_1 = (m_1 + m_2) \cdot a_\infty$$
$$\frac{m_1}{m_2} = \frac{a_\infty}{a_o - a_\infty} = \gamma$$

Somit erhalten wir, sobald die Metabolisierungsfunktion bestimmt ist, die vollständige, einschlägige Information.

Die Austauschrate zwischen den beiden Compartments in Differentialgleichungsschreibweise ist mit R_2 verknüpft durch:

97) $$\Delta m = \frac{a_o - a_\infty}{a_o} \cdot R_2$$

Die Integralgleichungsschreibweise hat in diesem Fall eine einfache, bildliche Darstellung:



Es zeigt sich, daß man dieses Regionen-Compartment auch betrachten kann, als handele es sich um zwei bei ständiger Mischung der beiden. Mit der Umgebung aber steht nur eine Region in konstantem Austausch.

Die Bedeutung der Metabolisierungsfunktion in einem geschlossenen System

Im allgemeinen Fall schreiben wir für die spezifische Aktivität in einem erreichbaren Compartment eines geschlossenen Systems:

$$98) \quad a_1(t) = a_1(0)\left[c_{11} + c_{12} \cdot e^{-b_2 t} + c_{13} \cdot e^{-b_3 t} + \ldots + c_{1n} \cdot e^{-b_n t}\right],$$

wobei: $\sum_{\nu=1}^{n} c_{1\nu} = 1$, $a_1(\infty) = c_{11} \cdot a_1(0)$,

daher immer wieder:

$$c_{11} = \frac{m_1}{m_1 + m_2 + \ldots + m_n}$$

Anwendung auf ein geschlossenes Drei-Compartmentsystem ergibt:

$$99) \quad a_1(t) = a_1(0)\left[c_{11} + c_{12} \cdot e^{-b_2 t} + c_{13} \cdot e^{-b_3 t}\right]$$

entsprechend:

$$c_{11} = \frac{m_1}{m_1 + m_2 + m_3}$$

und deshalb:

$$c_{12} + c_{13} = \frac{m_2 + m_3}{m_1 + m_2 + m_3}$$

Wir sind nicht berechtigt, getrennte Werte für c_{12} und c_{13} zu schreiben. Es muß erst geprüft werden, ob

$$c_{12} = \frac{m_2}{m_1 + m_2 + m_3} \quad \text{und} \quad c_{13} = \frac{m_3}{m_1 + m_2 + m_3} \quad \text{gilt.}$$

Wenn das allgemein richtig ist, dann gibt uns die Messung in einem einzigen erreichbaren Compartment eine andere, sehr eindrucksvolle Information: Die Koeffizienten der Metabolisierungsfunktion für den stationären Zustand im geschlossenen System geben die Verhältnisse der Compartmentgrößen zur Summe der Compartmentgrößen an.

Das Experiment von Gellhorn et al. dient als gutes Beispiel für ein geschlossenes Drei-Compartmentsystem.

Die $^{24}Na^{+}$-Konzentration im Plasma gesunder Hunde verfolgend, fanden sie:

$$100) \quad c_p = 1000 + 2117 \cdot e^{-1,040t} + 933 \cdot e^{-0,095t}$$

In Form der Metabolisierungsfunktion ausgedrückt:

$$101) \quad a(t) = 4050 \left[0,248 + 0,522 \cdot e^{-1,040t} + 0,230 \cdot e^{-0,095t} \right]$$

Dieser Ausdruck zeigt, daß das Plasmacompartment der 0,248 . te Teil aller Compartments ist, und daß

$R_1 = 0$, $R_2 = 8,95$ cc./Min, $R_3 = 0,815$ cc./Min gilt.

Diese Raten gelten für je 100 g Körpergewicht, insofern als die gesamte $^{24}Na^{+}$-Dosis 34,800 Counts pro Sekunde, auf 100 g Körpergewicht bezogen, ergab, was 8,6 cc./100 g als das ursprüngliche Plasmavolumen liefert.

Die Differentialgleichungsbehandlung ergab:

$\frac{\text{Na - Plasma}}{\text{Gesamt-Na}}$	K_p (c_{11})	0,247
$\frac{\text{Na Areal A}}{\text{Gesamt-Na}}$	K_a (c_{13})	0,219
$\frac{\text{Na Areal B}}{\text{Gesamt-Na}}$	K_b (c_{12})	0,534

Auch weitere Werte stehen nach beiden Lösungsmethoden in guter Übereinstimmung.

Bedeutung der Metabolisierungsfunktion
in einem offenen System

$$F(t) = \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \cdot e^{-b_\nu t}$$

Daraus folgt für die zeitliche Veränderung der spezifischen Aktivität im zugänglichen Compartment:

102) $$a(t) = a(0) \cdot \sum_{\nu=1}^{n} c_\nu \cdot e^{-b_\nu t}$$

Teilung der gesamten Aktivität durch a(0) ergibt das Systemvolumen.

Dazu ein Beispiel von Moore, der fand, daß die Tritiumkonzentration im Plasmawasser, gemessen in Millimicrocuries pro g,

103) $$a(t) = 12{,}6 \cdot e^{-8{,}6t} + 2{,}2 \cdot e^{-0{,}33t} + 0{,}9 \cdot e^{-0{,}025t} + 13{,}3 \cdot e^{-0{,}0025t} + 0{,}6 \cdot e^{-0{,}00032t}$$ war,

mit t in Stunden.

In Form der Metabolisierungsfunktion geschrieben:

104) $$a(t) = 29{,}6 \left[0{,}43 \cdot e^{-8{,}6t} + 0{,}07 \cdot e^{-0{,}33t} + 0{,}305 \cdot e^{-0{,}025t} + 0{,}45 \cdot e^{-0{,}0025t} + 0{,}0203 \cdot e^{-0{,}00032t} \right]$$

mit a(0) = 29,6 mμc/g

Da 664 μc von Tritium injiziert wurden, ist m für Plasma 21,7 kg bei gleichmäßiger Verteilung.

Daraus folgt:

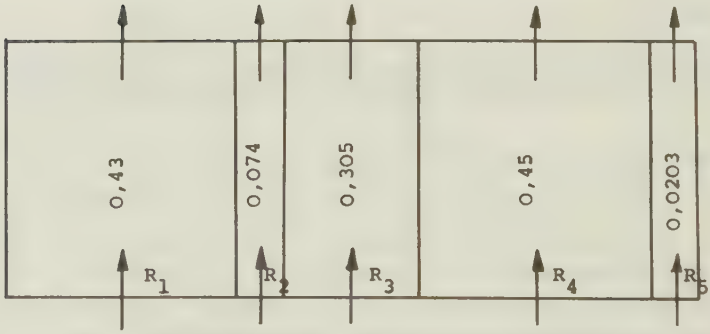
$$R_1 = 21{,}7 \text{ kg} \cdot 8{,}6\ h^{-1} = 186{,}62 \text{ kg} \cdot h^{-1}$$

$$R_2 = 21{,}7 \text{ kg} \cdot 0{,}33\ h^{-1} = 7{,}2 \text{ kg} \cdot h^{-1}$$

$$R_3 = 21{,}7 \text{ kg} \cdot 0{,}025\ h^{-1} = 0{,}54 \text{ kg} \cdot h^{-1}$$

$$R_4 = 21{,}7 \text{ kg} \cdot 0{,}0025\ h^{-1} = 0{,}054 \text{ kg} \cdot h^{-1}$$

$$R_5 = 21{,}7 \text{ kg} \cdot 0{,}0032\ h^{-1} = 0{,}069 \text{ kg} \cdot h_{-1}$$



Der Plasma $H^{\circ}T$ -Raum ist in fünf Regionen unterteilt mit konstanten Ein- und Ausflußraten, bestimmt durch die R-Werte. Die relativen Größen sind gegeben durch die c-Werte der Metabolisierungsfunktion, sofortige Mischung im Compartment vorausgesetzt.

Bestimmung der Metabolisierungsfunktion F(t)

Wenn die Tracermoleküle in ein anderes Compartment als das untersuchte eingeführt werden, wird es schwierig sein, die Form von F(t) zu finden.

Unter diesen Bedingungen ist:

$$105) \quad r(t) = \sum_{\nu=1}^{n} C_\nu \cdot e^{-b_\nu t} \quad \text{mit} \quad \sum_{\nu=1}^{n} C_\nu = 0$$

Diese Bedingung erfordert, daß einige C-Werte positiv sind. Es erscheint vernünftig, die positiven Werte von r(t) zu nehmen, um F(t) darzustellen und ihre relativen Werte als Verhältnisse der c-Werte der Funktion F(t) zu benutzen.

Z.B. ^{32}P pro g weißer Blutkörperchen der Ratte (Sato und Tyler):

$$106) \quad a(t) = 1{,}30\, e^{-0{,}00017t} + 2{,}83\, e^{-0{,}0041t} - 4{,}03\, e^{-0{,}045t}.$$

Hier ist:

$$107) \quad F(t) = c_1 \cdot e^{-0{,}00017t} + c_2 \cdot e^{-0{,}0041t},$$

da $\quad c_1 + c_2 = 1$

und $\quad \frac{c_1}{c_2} = \frac{1{,}30}{2{,}83} = 0{,}46 \quad$ gilt, was

$$108) \quad c_1 = 0{,}315 \quad \text{und} \quad c_2 = 0{,}685 \quad \text{ergibt.}$$

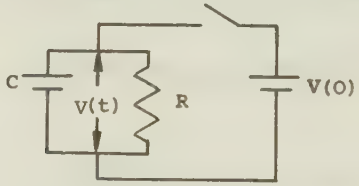
So führt die Integralgleichung zu einem offenen Zwei-Compartmentsystem, wo die c-Werte die relativen Größen der Regionen ergeben. Diese Regionen haben keine direkte Beziehung zu den Compartments in der Differentialgleichungsbehandlung.

Arzneimittel oder andere chemische oder physikalische Agentien werden, beschrieben durch die Integralgleichungsannäherung, ihre Effekte durch Wechsel in den relativen Größen der Regionen oder in ihrer Anzahl zeigen. Diese Beschreibung wird mit weniger Anstrengung verbunden sein als solche Methoden, die auf der Lösung von Differentialgleichungssystemen basieren.

8. Analog-Simulation

Zur Analog-Simulation von Körperaustauschvorgängen können nicht-elektrische Analog-Typen, die auf Diffusion, Wärmetransport oder Wassertransport beruhen, benutzt werden, aber auch elektrische Analog-Computer.

Als einfaches Beispiel soll zunächst die Entladung eines aperiodischen Schwingkreises als Analogon zum offenen "washout"-Ein-Compartmentsystem dargestellt werden.



Analog-Computer

Ansatz:

109) $$I \cdot R = R \cdot \frac{dQ}{dt} = -\frac{Q}{C} \Rightarrow$$

$$\frac{dQ}{dt} + \frac{Q}{R.C} = 0 \qquad \text{oder}$$

110) $$\frac{dV}{dt} = -\frac{V}{R.C}$$

Vergleicht man diese Gleichung mit den allerersten Gleichungen für ein geschlossenes Zwei-Compartmentsystem,

111) $$\frac{dr_1}{dt} = \frac{m_1 \cdot da_1}{dt} = \Delta m(a_2 - a_1)$$

$$\frac{dr_2}{dt} = \frac{m_2 \cdot da_2}{dt} = \Delta m\ (a_1 - a_2)$$

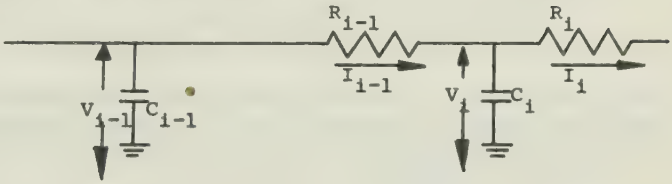
und läßt $m_2 \rightarrow \infty$, also $a_2 \rightarrow 0$ gehen, so wird:

112) $$\frac{da_1}{dt} = -\frac{\Delta m \cdot a_1}{m}$$

Hier entsprechen sich:

	V	und	a
113)	C	und	m
	$\frac{1}{R}$	und	Δm

Weiteres Beispiel: Einfacher Austausch



Ansatz:

$$V_{i-1} - V_i = I_{i-1} \cdot R_{i-1}$$

$$\frac{dQ_i}{dt} = I_{i-1} - I_i$$

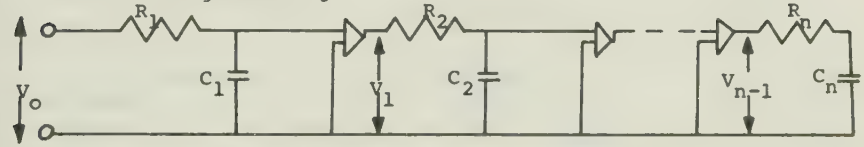
$$\frac{dQ_i}{dt} = C_i \cdot \frac{dV_i}{dt}$$

und mit $V_i - V_{i+1} = I_i \cdot R_i$ erhalten wir:

$$114) \quad C_i \cdot \frac{dV_i}{dt} = \frac{V_{i-1} - V_i}{R_{i-1}} - \frac{V_i - V_{i+1}}{R_i}$$

(E = O siehe Kapitel 4)

Reine Einwegumwälzung:



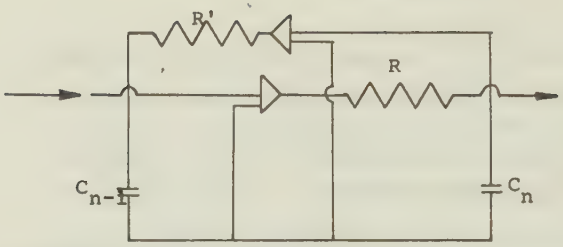
Die Dreiecke bedeuten einen Einwegverstärker.

Ansatz: $V_{i-1} - V_i = J_i \cdot R_i = R_i \cdot \frac{dQ_i}{dt} = R_i C_i \frac{dV_i}{dt}$

$$115) \Rightarrow \frac{dV_i}{dt} = \frac{V_{i-1} - V_i}{R_i C_i}$$

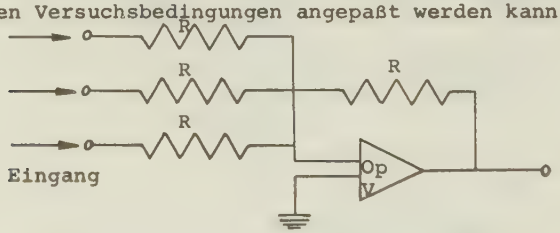
(Δm_i = O, E ≠ O siehe Kapitel 4)

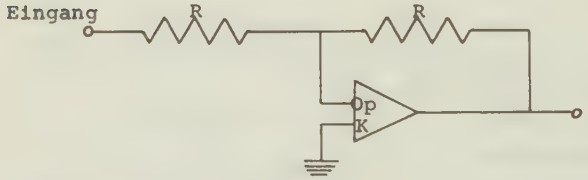
Darstellung ungleicher Transportraten in beiden Richtungen mit entgegengesetzten "units" (Operationseinheiten):

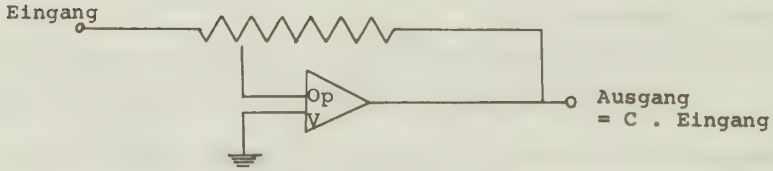


$\frac{1}{R}$ bzw. $\frac{1}{R'}$ sind analog zu den Transportraten.

Zur quantitativen Simulation dient der Analog-Computer, der durch abgestimmte Zusammensetzung folgender Operationseinheiten den Versuchsbedingungen angepaßt werden kann.







Auf weitere technische Einzelheiten kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Es ist ersichtlich, daß leicht zu bedienende, fest montierte Analog-Computer nur für bestimmte Modelle brauchbar sind. Will man Geräte für vielseitige Simulationen verwenden, so wird man umfangreichere und nach Wahl aus verschiedenen Einzelteilen zusammenstellbare Analog-Computer benutzen müssen, deren Gebrauch beträchtliche Mühe bereitet.

Es müssen geeignete R . C-Werte für die Einheiten gefunden und einzeln mit Impulsen getestet werden. Die "Antwortkurve" muß eine richtige Exponentialkurve mit genau gesetzter Halbwertzeit sein. Sodann ist das System zunächst an analytisch erprobten Problemen zu testen. Umgekehrt können aber auch analytische Lösungen durch Verwendung bereits getesteter Analog-Computer nahegelegt bzw. erleichtert werden.

Da die mathematischen Ansatz- und Lösungsschwierigkeiten (siehe später) nicht mit den technischen Schaltproblemen von Analog-Computern parallel gehen müssen, unterstützen sich beide Verfahren und brauchen nicht unter dem Aspekt von Konkurrenzmethoden betrachtet zu werden.

9. Gebrauch von Fouriertransformationen zur Auflösung von Multicompartment-Exponentialkurven

Häufig lassen sich experimentelle Daten durch eine Summe von Exponentialfunktionen darstellen:

$$116) \quad f(t) = \sum_{\nu=1}^{n} n_\nu^o \cdot e^{-\lambda_\nu t},$$

wobei die Parameter n_ν^o und λ_ν geschätzt und die Anzahl der Komponenten n bestimmt werden. Bei der vorliegenden Methode sollen die Exponentialserien durch eine Laplace-Integralgleichung repräsentiert werden:

$$117) \quad f(t) = \int_0^\infty g(\lambda) \cdot e^{-\lambda t} \, d\lambda$$

Diese Gleichung wird durch eine Fouriertransformationsmathode umgewandelt. Die Ergebnisse der Analyse erscheinen in der Form eines Frequenzspektrums. Jede wirkliche Zacke im Spektrum zeigt eine Komponente an. Der Abszissenwert der Zackenmitte ist die Abfallskonstante λ_ν, während die Höhe der Zacke direkt proportional zu $\frac{n_\nu}{\lambda_\nu}$ ist.

Wie gesagt, tritt der Fall häufig auf, daß experimentelle Werte am besten durch eine Exponentialsumme obiger Form dargestellt werden können. Das Problem liegt jedoch nicht nur in bloßer Kurvenanpassung, weil die Parameter physiologische Bedeutung haben. Deshalb ist es notwendig, daß die wirklichen Parameter sorgfältig geschätzt werden. Dieses schließt ein, daß die Zahl der Komponenten n auch bestimmt werden muß; denn wenn n nicht bekannt ist, verliert jede sorgfältige Schätzung der Parameter ihre Bedeutung.

Die beiden wesentlichen Schwierigkeiten dieses Problems sind folgende:

(1) Es muß mit Daten gearbeitet werden, die $f(t)$ nur über einen begrenzten Zeitraum approximieren,

(2) die Exponentialserien besitzen so extrem nicht-orthogonale Eigenschaften, daß die Parameter äußerst empfindlich gegenüber kleinsten Schwankungen der Daten sind.

Die erste Schwierigkeit wird durch gute Meßtechnik und schnell arbeitende Computer, die eine Menge genauer Daten liefern, behoben. Bisher wurde hauptsächlich das Problem getrennter Komponenten bearbeitet; erst in letzter Zeit ist auch der "Kettentyp" in Angriff genommen worden, wo das Verschwinden einerKomponente die nächste erzeugt. Im letzteren Fall sind die Koeffizienten jedoch im allgemeinen nicht mehr positiv.

Betrachten wir z. B. den Übergang:

Spezies 1 ⟶ Spezies 2 ⟶ Spezies 3

Für diese Zwei-Compartment-Abfallkette gilt, wenn zur Zeit $t = 0$ nur Sorte 1 gegenwärtig ist:

$$118) \quad f(t) = n_1^o \left(1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) . \; e^{-\lambda_1 t} - \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} n_1^o \; e^{-\lambda_2 t}$$

Abhängig von den relativen Größen der λ_ν-Werte, kann der 2. Koeffizient negativ sein.

Lösung durch Fouriertransformationen

Wir gehen aus von der Laplace-Integralgleichungsdarstellung der Exponentialserien:

$$f(t) = \sum_{\nu=1}^{n} n_\nu^o \; . \; e^{-\lambda_\nu t} = \int_o^\infty g(\lambda) \; . \; e^{-\lambda t} \, d\lambda$$

Hier ist $g(\lambda)$ eine Summe von δ-Funktionen. Aber entsprechend der Schätzung von $f(t)$ und der numerischen Berechnung von $g(\lambda)$, wird infolge der dabei auftretenden Fehler eine Darstellung von $g(\lambda)$ gegen λ in Form eines Frequenzspektrums erscheinen. Die "wirklichen" Zacken im Spektrum zeigen die Komponenten an (Abszisse = λ_ν, Ordinate proportional zu n_ν^o).

Die Funktion g (λ), tatsächlich $\frac{g(\lambda)}{\lambda}$, wird wie folgt erhalten:

Mit den Variablen λ und t werden nachstehende Transformationen ausgeführt:

119) $\lambda = e^{-y}, \quad t = e^{x}$

Dann wird:

120) $$f(e^{x}) = \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left[-e^{(x-y)}\right] \cdot g(e^{-y}) \cdot e^{-y} dy$$

Wenn wir $F(\mu)$ als die Fouriertransformation von $e^{x} \cdot f(e^{x})$ definieren, kann gezeigt werden, daß

121) $$F(\mu) = \sqrt{2\pi} \cdot G(\mu) \cdot K(\mu) \quad \text{und}$$
$$G(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{F(\mu)}{K(\mu)}$$

Hier ist $G(\mu)$ die Fouriertransformation von $g(e^{-y})$ und $K(\mu)$ erweist sich als Euler-Integral für die komplexe Γ-Funktion:

Um $g(e^{-y})$ zu erhalten, nehmen wir die inverse Fouriertransformation von $G(\mu)$:

122) $$g(e^{-y}) = \frac{1}{2\pi} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{F(\mu)}{K(\mu)} \cdot e^{-iy\mu} d\mu$$

Da $g(e^{-y})dy = -\frac{g(\lambda)}{\lambda} d\lambda$ (123) gilt, ist eine Darstellung von $g(e^{-y})$ gegen y äquivalent zu einer Darstellung von $\frac{g(\lambda)}{\lambda}$ gegen λ.

Die Lösungsmethode schließt im wesentlichen nur zwei Integrationen ein. Zuerst ist $F(\mu)$ zu finden und durch die komplexe Γ-Funktion zu dividieren, danach wird mit Hilfe der letzten Gleichung $g(e^{-y})$ ermittelt. Die Γ-Funktion kann leicht aus Tabellen gefunden werden.

Es ist klar, daß man nicht numerisch von $-\infty$ bis $+\infty$ integrieren kann, wie es die letzte Gleichung erfordert; eine entsprechende Situation haben wir für $F(\mu)$. Wir müssen hier die Grenzen $\pm X_0$ benutzen.

$$124)\quad \sqrt{2\pi}\ .\ F(\mu) = \int_{-x_o}^{+x_o} e^{x}\ .\ f(e^{x})\ .\ e^{i\mu x}dx + E(x_o,\mu)$$

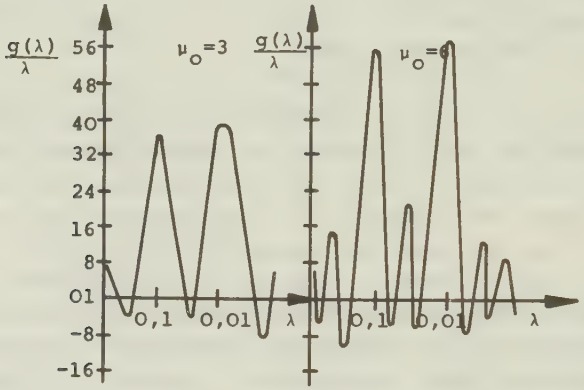
Die berechneten Werte für $\sqrt{2\pi}\ .\ F(\mu)$ werden wenigstens um den Fehler $E(x_o,\mu)$ abweichen. Dieses "Abschneiden" in x erzeugt Fehlerwellen, die dazu tendieren, die wirklichen Spitzen im Spektrum zu verdecken. Somit ist es oft notwendig, die experimentellen Werte bis zu größeren t-Werten zu extrapolieren, um diesen Effekt zu reduzieren.

Das "Abschneiden" bei $\pm\mu$ in Gleichung 122) kann die Frequenz der Fehlerwellen und die Breite der wirklichen Spitzen betreffen. Je größer der Wert μ_o, desto besser wird die endgültige Lösung sein. Jedoch hängt der maximale, noch verwerthare Wert von μ_o davon ab, wie gut die Anfangsdaten sind. Wenn μ_o zu groß gewählt wird, wachsen die Fehlerwellen und verdecken das Resultat. Wird es zu klein gewählt, tritt ein unnötiger Verlust in der Lösung auf. Gewöhnlich wird die Analyse für verschieden große, anwachsende μ_o-Werte wiederholt, bis die Fehlerwellen zu wachsen beginnen. Solche wiederholte Analyse hat weitere Vorzüge, die später noch erwähnt werden.

Das gegenwärtig gebräuchliche numerische Integrationsschema ist kritisch zu betrachten, weil Exponentialterme in den Integralen durch trigonometrische Funktionen repräsentiert werden, welche für große Argumentwerte schnell oszillieren. Die Trapezregel gibt viel bessere Resultate als z. B. Simpsons Regel. Es ist geplant, die Trapezregel mit einer Endpunktskorrektur und nach Filons Methode zu untersuchen.

Als Beispiel soll zunächst ein Fall unabhängiger Exponentialabfallkurven betrachtet werden. Die Fehlerwellen verändern ihre Lage bei Veränderung von μ_o, die wirklichen Spitzen nicht (Erkennung!). Die Breite zweier Compartmentzacken ist gleich, wenn die Lösung über den vollständigen Bereich konstant ist. Beim Analysieren unbekannter Kurven

ist diese Tatsache nützlich. Wenn z. B. zwei λ-Werte zu dicht zusammen liegen, um getrennt zu werden, mag die Zacke breiter sein als für ein einzelnes Compartment. Fehlerwellen erscheinen immer schmaler auf der Abszissenachse als wirkliche Spitzen.



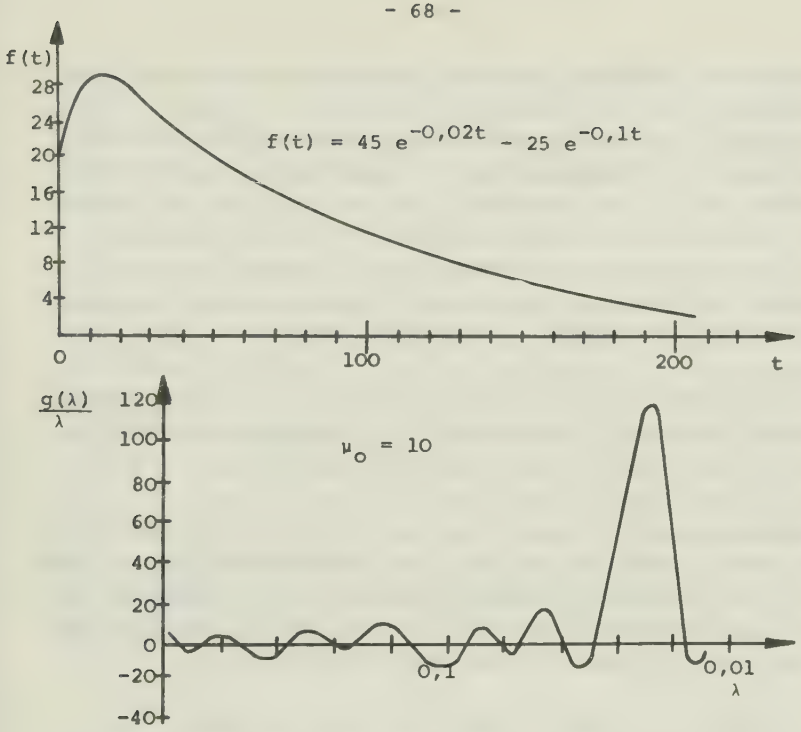
$$f(t) = 1000\, e^{-0,1t} + 100\, e^{-0,01t}$$

Zu kleines x_o ($t_o = e^{x_o}$) kann durch Verkleinerung von μ_o zur Verbesserung führen.

Betrachten wir als nächstes den Fall von Wachstum und Abfall. Nehmen wir z. B. an, daß Sorte 1 zu Sorte 2 zerfällt, welche sich wiederum in Sorte 3 verwandelt. λ_1 sei 0,02, und λ_2 sei 0,1. Zur Zeit $t = 0$ sei nur Sorte 1 vorhanden (z.B. radioaktives Material). Unter diesen Bedingungen und wenn $n = 1000$ gilt, ergibt sich:

125) $f(t) = 45e^{-0,02t} - 25e^{-0,1t}$

(D.G. Gardner, G. Lausch, W.W. Munke)



Das Resultat eines negativen Koeffizienten ist bloß eine negative Zacke im Spektrum der zugehörigen Fourieranalyse. Wir erwarten deshalb, bei $\lambda = 0{,}01$ eine negative Zacke zu sehen.

Ein Vorteil dieser Fouriertransformationsmethode liegt in der Tatsache, daß es nicht notwendig ist, Anfangsschätzungen von den Parametern vor der Analyse zu haben wie bei Kurvenanpassungsprozeduren, z.B. bei der nichtlinearen "Methode der kleinsten Quadrate". Ferner ist es wohl die einzige Methode, für die sich die Zahl der Komponenten bei der Analyse automatisch ergibt. Von der Genauigkeit, die den Daten innewohnt, wird voller Gebrauch gemacht, da die Daten als ein Ganzes verwendet werden. Dieses steht im Gegensatz zu den "Subtraktionstypmethoden, worin alle Elemente außer dem kürzestlebigen bestimmt werden, so daß weniger Punkte verwandt werden als wirklich verfügbar sind. Schließlich gefährdet das Vorkommen von sehr dicht benachbarten λ-Werten nicht die vollständige Lösung, wie es bei anderen Methoden der Fall ist.

10. Auswahl der Methoden, dem Zweck eines Modells entsprechend

Beim Aufstellen eines Modells mag u. a. auch der Zweck für die Auswahl bestimmend sein. Im allgemeinen betrachtet man solche Modelle als zweckmäßig, die das Verhalten des Systems für verschiedene Stimuli wiedergeben, die neue Einsichten in das System vermitteln und beim Entwurf weiterer Experimente helfen. Im einzelnen kann man die Aufgaben eines Compartmentmodells nach folgenden Schwerpunkten aufgliedern:

(1) Beschreibung bzw. Vorhersage von Daten; zu diesem Zweck braucht das Modell nur eine einfache mathematische Funktion zu sein mit einer minimalen Zahl von Parametern.

(2) Wiedergabe der Antwort eines Systems auf einen bestimmten Stimulus; gewöhnlich ist sowohl die Eingangsfunktion als auch die Ausgangsfunktion spezifiziert. Hier ist das Arbeiten mit Integralgleichungen zweckmäßig,und es wird auf mechanistische Aspekte des Systems kein besonderer Wert gelegt.

(3) Simulierung eines Systems; das Modell simuliert die mechanischen Aspekte des wirklichen Systems. Eine solche Beschreibung nimmt gewöhnlich die Form eines Satzes von Differentialgleichungen an. Die Koeffizienten der Gleichungen sind die Parameter des Modells,und sie entsprechen einigen physiologischen Gegebenheiten des Systems.

Häufig sollen Modelle mehreren Zwecken gleichzeitig dienen. Sind die Zwecke nicht verträglich, muß ein "Kompromißmodell" geschaffen werden.

Es ist von Vorteil, daß das mechanistische Modell häufig gut durch einen Satz linearer Differentialgleichungen beschrieben werden kann, deren Lösungen Summen von Exponentialtermen sind. Zwischen den Parametern dieser Exponentialterme und den Parametern des mechanistischen Modells oder der Differentialgleichungen bestehen gebräuchliche mathematische Transformationen.

Das erweist sich als sehr hilfreich bei der Formulierung von solchen Modellen, in denen für gewisse Stufen des Prozesses Zwischenmodelle wegen ihrer Operationseinfachheit verwendet werden können. Diese werden später zum endgültigen Modell umgeformt.

Die Behandlung medizinischer Probleme mit Hilfe von Compartmentmodellen gewinnt immer mehr an Bedeutung. Nicht nur wegen der Exaktheit von Lösung und Aussage, sondern vor allem wegen des tieferen Einblicks in die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge, die dem betrachteten Objekt zugrunde liegen. Die zunehmende Differenzierung und Verfeinerung der mathematischen Lösungsmethoden, die durch den Gebrauch von Computern stark erweitert und rationalisiert werden, ermöglichen immer detailliertere Auskünfte. So kommt man zu Aussagen über Aufnahme, Verweildauer und Ausscheidung von mit Tracern markierten Körpersubstanzen, von Metaboliten und Pharmaka in Subregionen der Körperorgane.

11. Zusammenfassung

Die allgemeine Bedeutung der Analyse von Compartmentmodellen liegt in ihrer Anwendung

a) auf die Untersuchung der Kinetik des Stoffwechsels,

b) für die Erforschung bestimmter physiologischer Funktionen,

c) für die Abklärung der Pharmakokinetik.

Experimentelle Daten als Grundlage für die Aufstellung von Compartmentmodellen und deren Analyse erhält man - insbesondere bei der Untersuchung körpereigener Substanzen - durch die Anwendung radioaktiv markierter Verbindungen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die verschiedenen mathematischen Lösungsmethoden untersucht und die Kriterien für die Anwendung der einzelnen Methoden herausgearbeitet.

So erwies sich der Ansatz mit linearen Differentialgleichungssystemen als mathematisch relativ einfach und den physiologischen Gegebenheiten anschaulich besonders angepaßt.

Will man solche Differentialgleichungssysteme nicht rein numerisch mit Hilfe von Meßdaten auswerten, so bietet sich die Laplace-Transformation als günstiges Hilfsmittel zur Ermittlung der Lösungsintegrale an.

Bei besonderem Interesse an allgemeinen theoretischen Zusammenhängen kann man die linearen Gleichungssysteme durch die Matrixschreibweise übersichtlich gestalten.

Die Integralgleichungsdarstellung stellt höhere Anforderungen an die mathematischen Kenntnisse des Bearbeiters, läßt jedoch die Lösungen in geschlossener Form ermitteln und ermöglicht zugleich eine anschauliche Deutung.

Die Analog-Simulation steht nicht in Konkurrenz zu den rein mathematischen Verfahren. Sie bietet eine wertvolle Ergänzung, da die technischen Schaltprobleme von Analogcomputern nicht mit den mathematischen Ansatz- und Lösungsschwierigkeiten parallel gehen müssen.

Die Fouriertransformationen stellen eine besonders elegante, allerdings schwierige Lösungsmethode dar. Man braucht keine Anfangsschätzungen für die Parameter, die Meßwerte werden in ihrer Genauigkeit maximal ausgenutzt,und die Zahl der Komponenten ergibt sich bei der Analyse automatisch. Ihr mangelt es jedoch an Anschaulichkeit.

Schließlich kann man die experimentellen Daten auch mehr oder weniger empirisch an Summen von Exponentialtermen anzupassen versuchen. Dabei verzichtet man oft auf Modellvorstellungen, so daß auf die Vermeidung von Fehlerquellen besonders geachtet werden muß.

Somit haben alle Methoden ihre Berechtigung, und je nach dem Zweck muß der einen oder anderen der Vorzug gegeben werden.

Literatur

1. ACKERMANN, E. and J.B. HAZELRIG:
   Computer Applications to the Evaluation of Dynamic Biological Processes.
   aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

2. BEIER, W. u. E. DÖRNER:
   Isotopen-Fibel für den Arzt. Georg Thieme, Leipzig, 1958

3. BERGNER, P.-E.E.:
   Kinetic Theory: Some Aspects on the Study of Metabolic Processes.
   aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

4. BERGNER, P.-E.E.:
   The Significance of Certain Tracer Kinetical Methods, Especially with Respect to the Tracer Dynamic Definition of Metabolic Turnover. Acta Radiologica, Stockholm, 1962.

5. BERGNER, P.-E.E.:
   Tracer Dynamics: A Tentative Approach and Definition of Fundamental Concepts. J. Theoret. Biol., Stockholm, 1960.

6. BERGNER, P.-E.E.:
   Tracer Dynamics: The Limiting Properties of the Tracer System. J. Theoret. Biol., Stockholm, 1960.

7. BERMAN, M.:
   The Formulation and Testing of Models.
   aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments Academy of Sciences, New York, 1963.

8. BÖRNER, W. und F.A. HORSTER:
Schilddrüse, Nuklearmedizinische Diagnostik. Hoechst, 1968.

9. BRANSON, H.:
The Integral Equation Representation of Reactions in Compartment Systems.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

10. BROWNELL, G.L. and A.B. CALLAHAN:
Transform Methods for Tracer Data Analysis.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

11. DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Georg Thieme, Leipzig.

12. GARDNER, D.G.:
Resolution of Multi-Component Exponential Decay Curves Using Fouriers Transforms.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

13. HAMEL, G.: Integralgleichungen. Springer, Göttingen, 1949.

14. HART, H.E.:
An Integral Equation Formulation of Perturbation-Tracer Analysis.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

15. HEARON, J.Z.: Theorems on Linear Systems.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

16. LANDAHL, H.D.:
Some Mathematical Aspects of Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments.
aus: Multi-Compartment Analysis of Tracer Experiments. Academy of Sciences, New York, 1963.

17. OEFF, K.: Quantitative Analysen der Radionephrogramme.
Nuclearmedizin C. Winkler, Akademischer Verlag Bonn, 1967.

18. ORVIS, A.L.: Instrumentation and Data Storage in Kinetic Clinical Procedures.
aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes.
Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

19. REEVE, E.B.: The Plasma Albumin System. A first Attempt at a Kinetic Description.
aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes.
Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

20. RIEZLER, W.: Kernphysik. R. Oldenbourg, München, 1953.

21. SCHLUNGBAUM, W.: Medizinische Strahlenkunde.
Walter De Gruyter, Berlin 1963.

22. SHEPPARD, C.W.: Basic Principles of the Tracer Method.
John Wiley, New York, 1962.

23. SOLOMON: Equations for Tracer Experiments.
The Kinetics of Biological Processes, I. Clin. Invest., (28), 1948.

24. SODEE, B.: Differential Renal Function as Measured by Mercury-197 Neohydrin Uptake and Scan.
aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes.
Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

25. TAUXE, W.N., F.T. MAHER and J.C. HUNT:
The Isotope Renogram as a Test of Renal Function.
aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes.
Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

26. ZIERLER, K.L.: Basic Aspects of Kinetic Theory as Applied to Tracerdistribution Studies.
aus: Dynamic Clinical Studies with Radioisotopes.
Kniseley/Tauxe, Oak Ridge, Tennessee, 1964.

Lebenslauf des Johannes Sergius Lent

geb. am 12.6.1927 in Berlin
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch
Vater: Johannes Ernst Lent (gest.), Zeichenlehrer
Mutter: Galina Lent geb. v. Pototzki

1946 Abitur an der Lessing-Oberschule in Berlin

1946 Immatrikulation an der Humboldt-Universität in Berlin für die Fächer Physik und Mathematik

1949 Nach Ablegung der Diplomvorprüfung Übergang an die FU Berlin

1951 Staatsexamen in Physik und Mathematik vor dem Wissenschaftlichen Landesprüfungsamt von Berlin

1954 Assessorexamen nach Absolvierung der Referendarzeit. Anstellung am Goethe-Gymnasium in Wilmersdorf

1954 Heirat (Ehefrau Johanna Lent geb. Hoffmann)

1955 Geburt meines Sohnes Johannes Rudolf Lent

1957 Staatsexamen im Fach Chemie, das ich neben der Referendarausbildung studierte.
Nebenberufliche Tätigkeit: 3 Jahre Lehrtätigkeit an der Margot-Schumann-Schule (Ausbildung von Medizin.-Techn. Assistentinnen in Chemie und Physik)

1957 Immatrikulation an der FU Berlin für das Fach Medizin (Grund: Interesse an der Physiologie)
Durchführung des gesamten Medizinstudiums neben voller beruflicher Tätigkeit.

1958 Ernennung zum Studienrat

1966 Staatsexamen im Fach Medizin

1967 Ernennung zum Oberstudienrat

1968 Approbation

Neuere Nebentätigkeit: Beisitzer und Prüfer im Wissenschaftlichen Landesprüfungsamt Berlin für Physik, Mathematik und Chemie.